

VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA DE LA EMPRESA
TECMOL FARMACEUTICA S.A.S

MARIA ALEJANDRA ROMERO VARGAS
STHEFANY NIÑO MARTINEZ

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ, D.C.
2017

VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA DE LA EMPRESA
TECMOL FARMACEUTICA S.A.S

MARIA ALEJANDRA ROMERO VARGAS
STHEFANY NIÑO MARTINEZ

Proyecto integral de grado para optar el título de:
INGENIERO QUIMICO

Director:
Carlos Manuel Bustos
Químico Farmacéutico U.N. Bogotá

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ, D.C.
2017

NOTA DE ACEPTACION

Jurado

Jurado

Jurado

Bogotá, D.C. Junio de 2017

DIRECTIVAS

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Jaime Posada Díaz

Vicerrector de Desarrollo y Recursos Humanos

Dr. Luis Jaime Posada García-Peña

Vicerrectoría Académica y de Posgrados

Dra. Ana Josefa Herrera Vargas

Secretario General

Dr. Juan Carlos Posada García-Peña

Decano Facultad de Ingenierías

Ing. Julio Cesar Fuentes Arismendi

Director Programa de Ingeniería Química

Ing. Leonardo de Jesús Herrera Gutiérrez

Las directivas de la Universidad de América, los jurados y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores

AGRADECIMIENTOS

Por la colaboración que nos brindaron durante el proceso de elaboración del presente trabajo de grado, expresamos nuestros más sinceros agradecimientos a las siguientes personas:

Carlos Manuel Bustos Bolívar - Químico Farmacéutico Gerente General de Tecmol Farmacéutica s.a.s

Elizabeth Torres - Ingeniera Química Asesora Del Proyecto

Lina Marcela Arévalo - Jefe Departamento Fisicoquímico

Natalia Rubio - Jefe de Recursos Humanos.

Finalmente, y no menos importante a nuestros padres por su arduo esfuerzo, comprensión, guía y motivación y a todas aquellas personas de la universidad y el laboratorio que de alguna forma aportaron su conocimiento y experiencia en el desarrollo del proyecto.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	19
OBJETIVOS	18
1. GENERALIDADES Y MARCO TEORICO	20
1.1 RESEÑA HISTORICA	20
1.3 BPL (Buenas prácticas de laboratorio)	21
1.3.1 Validación	21
1.3.2 Calificación de un sistema.	22
1.3.3 Etapas de validación	23
1.3.4 Clases de validación	24
1.3.5 Agua de tipo analítico	25
1.3.6 Clasificación del agua de tipo analítico	26
2.DIAGNOSTICO DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA EN TECMOL FARMACEUTICA S.A.S	28
2.1 DESCRIPCION DE COMPONENTES	29
2.1.1 Paquete de Pre filtros	29
2.1.2 Filtro de 10µ	30
2.1.3 Filtro de carbón activado	31
2.1.4 Filtro de 5µ- 1µ	31
2.1.5 Equipo AquaMAX Basic 360	32
2.1.6 Tanque de almacenamiento	33
3. METODOLOGIA DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA EN LA EMPRESA TECMOL FARMACEUTICA S.A.S	31
3.1.1 Identificación de equipos y/o componentes	36
3.1.2 Lista de verificación de instalación de equipo Aqua Max Ultra 370	37
3.1.4 Lista de verificación de instalación de equipo Aqua Max Basic 360.	38
3.1.5 Verificación de conexiones, rotulaciones y tuberías	40
3.1.6 Documentación	40
3.1.7 Mantenimiento preventivo	41
3.1.8 Calibración de equipos	41
3.1.9 Cumplimiento con BPL	42
3.2 INFORME DE CALIFICACION DE DISEÑO (DQ)	42
3.3.1 Evaluación de interfaces. comunicación e inicialización	45
3.3.2 Evaluación del tanque de almacenamiento	45
3.3.3 Evaluación de agua tipo II	45
3.3.4 Evaluación de Agua tipo I	46
3.3.5 Retención de sólidos del Sistema de filtros	46

3.3.6 Caída de Presión de sistema de pre filtros	47
3.3.7 Retención de Cloro del filtro de Carbón Activado	47
3.3.8 Equipo de Osmosis Inversa del Equipo AquaMax Basic 360	48
3.3.9 Verificación del lavado interno del equipo AquaMAX Basic 360	49
3.3.10 Equipo de Intercambio iónico AquaMax Ultra 370	49
3.3.11 Verificación del lavado interno del equipo de intercambio iónico	50
3.3.12 Conclusión Calificación de Operación.	50
3.3.13 Lista de No conformidades y acciones correctivas y preventivas	50
4. VALIDACION DEL SISTEMA DE PURIFICACIÓN DE AGUA	
49 4.1 RESULTADOS	52
4.1.1 Parámetros de Validación	52
4.1.2 Fase 1. Análisis Fisicoquímicos	65
4.1.2.4 Conductividad	67
4.1.2.5 TOC	68
4.1.2.6 Análisis Microbiológicos	68
4.1.3 Fase 2. Análisis Fisicoquímicos	70
4.1.3.4 Conductividad.	72
4.1.4 Análisis microbiológicos	72
5. DOCUMENTACION DE LA VALIDACION	75
5.1 PROTOCOLOS	75
5.1.1 Protocolo de calificación de instalación:	75
5.1.2 Protocolo calificación de Diseño	75
5.1.3 Protocolo calificación de Operación	75
5.1.4 Protocolo calificación de Desempeño	75
5.2 INFORMES	76
6. CONCLUSIONES	77
7. RECOMENDACIONES	78
BIBLIOGRAFIA	79
ANEXOS	82

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Descripción del sistema	28
Figura 2. Sistema de pre filtros de agua potable para ser ingresada al equipo AquaMAX Basic 360	30
Figura 3. Filtro de polipropileno para retención de partículas superior a 10µm	30
Figura 4. Filtro de Carbón Activado para la retención de Cloro a la entrada del equipo Aqua Max Basic 360	31
Figura 5. Filtros de retención de partículas mayores a 5 y 1 micra	32
Figura 6. Equipo Aqua Max Basic 360 con membranas de osmosis inversa	32
Figura 7. Sistema de almacenamiento de agua Tipo II	33
Figura 8. Equipo AquaMax Ultra 370. Unidad de Intercambio iónico	34

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Evaluación de conductividad agua tipo II (continuación)	45
Tabla 2. Evaluación de conductividad de agua tipo I	46
Tabla 3. Retención de sólidos de agua pre filtrada	47
Tabla 4. Caída de presión de pre filtros realizados el a las 8 de la mañana durante 6 días	47
Tabla 5. Retención de cloro del filtro de carbón activado	48
Tabla 6. Rechazo iónico en Equipo Basic 360 realizados a las 10 de la mañana durante 6 días seguidos	48
Tabla 7. pH de equipo Basic 360	49
Tabla 8. Rechazo iónico de equipo Ultra 370	50
Tabla 9. Lavado interno de equipo Ultra 370	50
Tabla 10. Tabla de valores de pH del agua purificada tipo I de Tecmol Farmacéutica S.A.S en fase de liberación	53
Tabla 11. Tabla de valores de conductividad del agua purificada tipo I de Tecmol Farmacéutica S.A.S en fase de liberación	53
Tabla 12. Tabla de TOC del agua purificada de Tecmol Farmacéutica S.A.S durante la fase de liberación	53
Tabla 13. Media y rango del Punto de muestreo de agua purificada tipo I	54
Tabla 14. Datos obtenidos del punto de agua Tipo I para gráficos de control (Ver anexo B), donde A_2 es una constante tomada del grafico de control para un numero de réplicas igual a 5	54
Tabla 15. Tabla de valores de pH del agua purificada Tipo II de Tecmol Farmacéutica S.A.S	55
Tabla 16. Tabla de valores de conductividad del agua purificada Tipo II de Tecmol Farmacéutica S.A.S	55
Tabla 17. Tabla de valores de TOC del agua purificada Tipo II de Tecmol Farmacéutica S.A.S	56
Tabla 18. Media y rango del Punto de muestreo de agua purificada tipo II	56
Tabla 19. Datos obtenidos del punto de agua Tipo II para gráficos de control, donde A_2 , es una constante para calcular los limites superior e inferior del grafico de control según el número de réplicas, para este caso fue igual a 5.	57
Tabla 20. Resultados de desviación estándar para agua tipo I y tipo II de fase de liberación	64
Tabla 21. Resultados de desviación estándar para agua tipo I y tipo II de fase I	65
Tabla 22. Resultados de desviación estándar para agua tipo I y tipo II de fase II	65
Tabla 23. Resultados microbiológicos Punto 1, punto 3 y punto 4	69
Tabla 24. Resultados microbiológicos punto 3 y punto 4 de Pseudomonas aeruginosa	69
Tabla 25. Resultados microbiológicos punto 1, punto 3 y punto 4	73
Tabla 26. Resultados microbiológicos punto 3 y punto 4 de Pseudomonas	73

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Ultra 370	35
Cuadro 2. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Basic 360	36
Cuadro 3. <i>Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Basic 360</i>	36
Cuadro 4. <i>Calificación de instalación de Equipo Aqua Max Ultra 370</i>	37
Cuadro 5. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Basic 360	38
Cuadro 6. Calificación de instalación de Equipo Aqua Max Basic 360	39
Cuadro 7. Verificación de conexiones, rotulaciones y tuberías	40
Cuadro 8. Documentación	40
Cuadro 9. Mantenimiento preventivo	41
Cuadro 10. Calibración de equipos	41
Cuadro 11. Calibración de potenciómetro	41
Cuadro 12. Lista de cumplimiento en Buenas Prácticas de Laboratorio de la Resolución 3619 de 2013	42
Cuadro 13. Información de diseño del Equipo Ultra 370	43
Cuadro 14. <i>Información de diseño del Equipo Basic 360</i>	43
Cuadro 15. Evaluación de operación de los equipos purificadores de agua	45
Cuadro 16. Evaluación del tanque	45
Cuadro 17. Activación de lavado interno de equipo Basic 360 cada 30 minutos durante 1 minuto	49
Cuadro 18. Lista de No conformidades y acciones correctivas	51

LISTA DE GRAFICOS

	pág.
Grafico 1. Control de pH de agua ultra pura tipo II donde LCL corresponde	59
Grafico 2. Control de pH de agua ultra pura tipo I, donde LCL corresponde	59
Grafico 3. Gráfico de control de conductividad de agua ultra pura tipo I	61
Grafico 4. Control de conductividad de agua ultra pura tipo II	61
Grafico 5. Grafico de control de TOC de agua ultra pura tipo I	63
Grafico 6. Grafico de control de TOC de agua ultra pura tipo II	63
Grafico 7. Delta de Presión de sistema de pre filtros	66
Grafico 8. Retención de Cloro del filtro de carbón activado	66
Grafico 9. pH Agua potable, pre-filtrada, tipo I y tipo II	67
Grafico 10. Conductividad fase 1	67
Grafico 11. Conductividad de agua potable y pre filtrada.	68
Grafico 12. Retención de Cloro del filtro de carbón activado	68
Grafico 13. Mesófilos Aerobios	70
Grafico 14. Delta de Presión de sistema de pre filtros de fase 2.	70
Grafico 15. Retención de Cloro del filtro de carbón activado.	71
Grafico 16. pH fase 2	71
Grafico 17. Conductividad fase 2	72
Grafico 18. Comportamiento de TOC fase 2	72
Grafico 19. Aerobios Mesófilos	73

LISTA DE ANEXOS

	pag.
Anexo A Protocolo de validación	83
Anexo B Tablas estadísticas	107
Anexo C Fichas técnicas equipos	109
Anexo D Mantenimiento preventivo y Calibración de equipos	115
Anexo E Calibración y verificación de Potenciometro	123
Anexo F Distribución de la planta de Fisicoquímico	124
Anexo G Esquema del sistema de purificación de agua del equipo basic 360	125
Anexo H Esquema del sistema de purificación de agua del equipo ultra 370	126
Anexo I Plan operativo Estandar	127

GLOSARIO

AGUA ULTRAPURA: agua utilizada en procesos analíticos de control de calidad que requieren de máxima exactitud y precisión entre los cuales se encuentran soluciones buffer de referencia, espectrofotometría atómica, HPLC y cultivo celular.

AGUA DESMINERALIZADA: agua utilizada en análisis de laboratorio y métodos químicos entre los cuales se encuentran calibración de instrumentos analíticos, preparación de reactivos liofilizados, lavado y limpieza de materiales y equipos, suministro de agua a los analizadores y tratamiento previo de los sistemas de tipo I.

ALCALINIDAD: capacidad que tiene el agua para neutralizar ácidos o aceptar protones.¹ Su exceso puede producir un aumento de pH y turbiedad en el agua.

BPL: las Buenas Prácticas de Laboratorio según la Resolución 3619 de 2013 son “un conjunto de reglas y procedimientos operativos que garantizan que los datos generados son reproducibles y representativos, asegurando así la validez y confiabilidad de los resultados al ofrecer productos seguros e inocuos al consumidor”.

CLORO RESIDUAL LIBRE: remanente de cloro que después de transcurrido el tiempo necesario de contacto para realizar su acción oxidante, se ha consumido parte del mismo y se encuentra en forma de ácido hipocloroso o hipoclorito necesario para desinfección, y el cual oscila entre 0.5 mg/l y 2 mg/l.

CONDUCTIVIDAD: es la capacidad que tiene un medio de conducir electricidad permitiendo pasar a través de ellos la corriente eléctrica.

COLIFORMES FECALES: microorganismos conocidos como bacilos gram-negativos, los cuales son causantes de enfermedades de origen hídrico y frecuentemente su origen es fecal, aunque también puede provenir de efluentes industriales, materia vegetal y suelo en descomposición.

DSR: desviación estándar relativa. Medida de dispersión normalizada de una distribución de probabilidad o frecuencia de distribución.

DUREZA DEL AGUA: concentración de compuestos minerales como las sales de calcio, de magnesio y de hierro que se encuentran presentes en una muestra de agua. Se expresa en equivalentes de carbonato de calcio y cuya alta concentración puede resultar nociva para el consumo humano.

¹Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial - República de Colombia .PROGRAMA DE FISICOQUÍMICA AMBIENTAL

FDA: administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Responsable de proteger la salud pública por medio de la regulación de medicamentos y dispositivos médicos.

FARMACOPEA USP 39: libro de métodos analíticos estándar farmacopeicos, en la cual se presentan estándares de calidad y pureza que deben contener los medicamentos y preparaciones farmacéuticas; entre los cuales están los parámetros para cada tipo de agua utilizado en estos procesos permitiendo así trabajar según las normas de precisión a nivel mundial.

HPLC: cromatografía líquida de alta presión. Técnica utilizada para la separación de los componentes de una mezcla. Consiste en una fase estacionaria no polar (columna) y una fase móvil.

ÍNDICE DE CAPACIDAD: grado de aptitud de un proceso para cumplir con las especificaciones técnicas deseadas.

MESOFILOS: microorganismos que tienen una temperatura óptima de crecimiento entre 20°C y 45°C. La gran mayoría de los microorganismos son mesófilos ya que crecen a temperatura ambiente.

OSMOSIS REVERSA: movimiento de las moléculas a través de una membrana porosa, de la zona de mayor concentración a menor concentración.

pH: potencial de Hidrogeno. Es la medida del nivel de alcalinidad o acidez que tiene una sustancia.

PM: punto de muestra

PROTOCOLO DE VALIDACION: plan escrito que indica cómo la validación será conducida, entre los cuales se incluyen los parámetros de prueba, las características del producto, el equipo de fabricación, y los puntos de decisión en los cuales se dividen.²

REPETIBILIDAD: es la capacidad de un sistema de proporcionar resultados próximos entre si después de varias mediciones bajo las mismas condiciones de medición.

² SECRETARIA DE SALUD. Manual de procedimientos Estandarizados para la Notificación Semanal de Casos Nuevos. [En Línea], Septiembre de 2012 [revisado 22 de Febrero de 2017]. Disponible en Internet: https://epidemiologiatlax.files.wordpress.com/2013/08/28_2012_manual_suive.pdf

SANITIZACION: es la reducción de microorganismos mediante el uso de sanitizantes en aspersor

TOC: el carbono orgánico total corresponde a una medida indirecta de gran variedad de compuestos orgánicos (azúcar, la sacarosa, el alcohol, petróleo, cemento, PVC, derivados de plástico, entre otros) en diversos estados de oxidación en un sistema de agua. Esto puede ser causado por distintas razones como por ejemplo el desprendimiento de componentes o por la formación de biopelículas dentro del sistema de purificación de agua.

TOLERANCIA: intervalo elaborado con una serie de datos que permite estimar entre que límites se encuentra el valor real en una población.

USP 39: normas para medicamentos, formas farmacéuticas, fármacos, excipientes, productos biológicos, preparaciones farmacéuticas, dispositivos médicos, suplementos dietéticos y otros tratamientos

VALIDACIÓN: evidencia documentada la cual proporciona un alto grado de seguridad que un proceso específico resultará consistentemente en un producto que reúne sus especificaciones pre-determinadas y sus características de calidad.³

³ Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation. Fortieth report .World Health Organization Geneva. Who technical report Series 937 Geneva ,2006

RESUMEN

El agua es la materia prima más importante para los procesos y se encuentra presente en casi todos los productos industriales. De acuerdo a la industria, la calidad de agua exigida será vital, ya que de esto dependerá que las muestras elaboradas cumplan con los parámetros estandarizados y no arrastren contaminantes que podrían llegar a ser nocivos para la salud humana. La validación del sistema de purificación de agua es muy importante; ya que garantizará que el agua utilizada para los distintos análisis es adecuada, confiable y consistente en el tiempo. Además, la validación y el correcto mantenimiento de los sistemas son factores clave para asegurar la calidad del agua en todo momento.

En Tecmol Farmacéutica S.A.S se desarrolló una validación prospectiva, en la cual se realizaron tres calificaciones: calificación de operación, en esta calificación se verificó a través de documentación que el sistema se comporta según lo esperado en todos los rangos de operación preestablecidos y funciona adecuadamente dentro de los límites de sus condiciones de operación. La calificación de diseño (DQ), consistió en un estudio preliminar para asegurar que la implementación del diseño fuera factible dentro de la empresa. Después de ser aprobado el diseño se procedió a la calificación de instalación (IQ), por medio de revisión documentada se verificó que todos los aspectos importantes de la instalación estuvieran en conformidad con las especificaciones de diseño y con las recomendaciones del fabricante. Para lograr proporcionar un informe completo, se utilizaron herramientas estadísticas, para así poder proporcionar datos precisos y certeros. Los parámetros a evaluar fueron el índice de capacidad, linealidad y repetibilidad, y respecto a las condiciones de operación se hizo uso de la farmacopea USP 34-NF, la cual sirvió de guía para estipular los límites que bajo normatividad son permitidos en agua tipo I y tipo II.

Las variables que se tuvieron en cuenta en cada una de las fases fueron TOC, cloro residual libre, pH, conductividad y las UFC para los aspectos microbiológicos.

Finalizado el estudio de validación se comprobó que el sistema de purificación de agua cumple con las especificaciones y las funciones necesarias con el tipo de agua de grado purificada según la USP 34-NF.

Palabras claves:

- ❖ Agua purificada
- ❖ Validación.
- ❖ Calificación
- ❖ Fase de validación
- ❖ USP 34-NF

INTRODUCCION

Tecmol Farmacéutica S.A.S es una empresa ubicada en la localidad de Puente Aranda, dedicada a prestar servicios de control de calidad a tercero en tres líneas, humanos, veterinarios y agrícolas. Los laboratorios de control de calidad, en este caso Tecmol Farmacéutica S.A.S tiene como principal insumo el agua purificada tipo I y tipo II de uso analítico, ya que en todos los análisis esta agua es empleada o usada en algunos equipos como el HPLC y cromatografía de gases; es de vital importancia la correcta implementación de un sistema de tratamiento de agua y su constante monitoreo, pues el agua continuamente se encuentra amenazada, ya que es capaz de albergar toda forma de vida y compuestos químicos. En el diagnóstico del sistema se determinaron partículas en suspensión, compuestos inorgánicos, moléculas orgánicas y microorganismos que disminuyen la calidad del agua ultra pura especialmente, estas impurezas son las que se buscan controlar mediante el uso de filtros, osmosis inversa (OI) e intercambio iónico.

La veracidad y confiabilidad en los resultados luego de realizar las pruebas, investigaciones, análisis de calidad y ensayos, dependerán en gran medida de la calidad del agua que sea empleada en los análisis, ya que el no cumplimiento de los requerimientos que debe tener este tipo de agua puede comprometer los resultados por interactuar con las muestras a analizar y llegar a generar cierto error en los resultados y el correcto desempeño de los equipos.

Para asegurar que el sistema de purificación que suministra el agua a Tecmol Farmacéutica S.A.S entrega el agua con la calidad requerida se realiza una validación; cuya definición según la FDA⁴ es “el establecimiento de evidencia documentada, que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto o resultado que cumpla con los atributos de calidad y con las especificaciones determinadas”, logrando calificar el sistema y verificar mediante análisis estadístico si el proceso es capaz de generar un agua en óptimas condiciones para posteriores análisis.

⁴ FDA.Food and Drug administration. Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Validar el sistema de obtención y distribución de agua purificada en TECMOL FARMACEUTICA S.A.S

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar el proceso de obtención actual de agua purificada, para el control de calidad a terceros.
- Determinar los parámetros para la validación con las respectivas fases del sistema de agua purificada.
- Realizar la documentación necesaria para evidenciar la validación del sistema de purificación del agua y su posterior monitoreo.

1. GENERALIDADES Y MARCO TEORICO

1.1 RESEÑA HISTORICA

El 8 de marzo, TECMOL FARMACEUTICA S.A.S fue constituida para prestar servicios Biológicos de control de calidad implementando un bioterio de experimentación bajo BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio) (ensayo de pirógenos *In-Vivo*) dirigido a la industria farmacéutica. El 25 de noviembre de 2002 es registrado ante el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) bajo resolución 3173 como laboratorio de control calidad para ensayos de pirógenos, irritabilidad ocular, irritabilidad dérmica, inocuidad y ensayos de toxicidad aguda.

El 30 de enero de 2003 se inician pruebas de toxicidad aguda para plaguicidas (SIX PACK TOXICOLOGICO): Oral, Dérmica, Inhalatoria, Irritabilidad Dérmica, Irritabilidad Ocular y Sensibilización Dérmica, bajo normatividad EPA/OECD. Las primeras pruebas se realizaron a la compañía SC Johnson & Son Colombiana S.A. y el 1ro de febrero de 2006 se implementa el área de Microbiología dirigida a la industria farmacéutica humana, veterinaria y cosmética.

El 26 de julio de 2012 la compañía se registra ante el ICA (Instituto Colombiano Agropecuario), para ampliar su portafolio para microbiología, fisicoquímico y biológico bajo las resoluciones 002301, por la cual se registra como laboratorio de control de calidad de plaguicidas de uso agrícola y el 23 de agosto del mismo año se registra como laboratorio de control de calidad de medicamentos veterinarios bajo resolución 002727.

El 30 de julio de 2013 se implementó el área de maquila. El INVIMA certificó bajo las siguientes resoluciones en: Producción de cosméticos línea humana, de aseo e higiene doméstica, producción y acondicionamiento de dispositivos médicos, adicionalmente el ICA certificó como: Productor de cosméticos para uso veterinario y el 8 de enero de 2014 se obtiene certificación ISO 9001:2008 No. CO14/5637 emitido por SGS (Société Générale de Surveillance).

1.2 EMPRESA

Tecmol Farmacéutica S.A.S es un laboratorio farmacéutico ubicado en la localidad de Puente Aranda, que presta servicios de control de calidad a nivel microbiológico, fisicoquímico, biológico, bioinsumos agrícolas, eco toxicológico y toxicológico a terceros. Dirigido al sector farmacéutico humano, farmacéutico veterinario, cosmético y agrícola, bajo regulación nacional e internacional, y se proyecta ser una empresa reconocida a nivel nacional e internacional por la prestación de servicios de control de calidad, contando con certificaciones a nivel GLP (Good Laboratory Practice) , GMP (Good Manufacturing Practice), ISO 9001 e ISO 17025, logrando

perdurabilidad, posicionamiento estratégico y rendimientos económicos satisfactorios.

Todas las áreas del laboratorio incluyendo el área administrativa cuentan con sistemas de apoyo crítico de agua y aire acondicionado controlado. La infraestructura y los equipos del Área Técnica de Tecmol están bajo delineamientos en BPL/BPM (GLP/GMP) y actualmente se encuentra certificado por el ICA (Instituto Colombiano Agropecuario) línea veterinaria y agrícola, el INVIMA (Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) línea humana, y la ISO 9001/2008 por SGS.

La distribución de la Planta puede apreciarse en el Anexo F, en la cual se observa el primer piso donde se encuentra ubicado el área de fisicoquímica y la ubicación de los equipos purificadores de agua.⁵

1.3 BPL (Buenas prácticas de laboratorio)

Las Buenas Prácticas de laboratorio son “un conjunto de reglas y procedimientos operativos que garantizan que los datos generados son reproducibles y representativos, asegurando así la validez y confiabilidad de los resultados al ofrecer productos seguros e inocuos al consumidor”.⁶

Todos los métodos nuevos que se introducen en el laboratorio deben estar documentados y todas las personas que los vayan a utilizar deben recibir con anterioridad una formación adecuada del manejo del equipo a utilizar. Los procedimientos recomendados por los fabricantes han de respetarse lo máximo posible.

Para las BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio), la validación de los equipos y aparatos que son utilizados en el proceso productivo son de vital importancia, por lo cual es necesario evaluar los equipos para detectar si hay posibles variaciones que se presentan o que se pueden llegar a presentar. La inadecuada evaluación de los instrumentos puede llevar a cometer errores al aprobar o rechazar un producto después de su análisis.

1.3.1 Validación. Según la FDA⁷, la validación es “el establecimiento de evidencia documentada, que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto o resultado que cumpla con los atributos de calidad y con las especificaciones determinadas”⁸. Para ello debe evidenciarse

⁵ Sitio web de la compañía

⁶ MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 3619. Diario Oficial No. 48.918. Año 2013, p.1

⁷ FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

⁸ RODRIGUEZ, Rebecca. Validación de procesos.[En Línea]. Tomado el 23 de marzo de 2017. Recuperado de: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturavalidacion-4_15038.pdf

con documentación que demuestre que el proceso cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidos y conduce a resultados esperados.

También se ha definido como la demostración que un sistema, facilidad, proceso, equipo o una pieza del mismo hace lo que se espera que haga, por medio de un estudio científico documentado y diseñado para comprobar que el sistema, facilidad, proceso equipo o pieza del equipo:

- Cumple o excede con las especificaciones de su diseño.
- Ha sido adecuadamente diseñado, construido, transportado, recibido, almacenado, instalado, operado y mantenido.
- Cumple con los objetivos preestablecidos de productividad, seguridad y calidad.
- Es apto para la aplicación a la que ha sido destinado.
- Cumple con los criterios básicos de diseño establecidos por las Buenas Prácticas de Laboratorio Vigentes.
- Satisface plenamente los requisitos legales tanto nacionales como internacionales.

Principalmente en los laboratorios de control de calidad y sobre todo en la Industria Farmacéutica se utiliza la validación como una herramienta para demostrar que, a través de un proceso específico, se logra un producto que cumple consistentemente con las especificaciones establecidas para el consumo humano. Mediante la validación se obtiene la confiabilidad en todos los factores que influyen en la calidad del producto; la cual es evaluada en cada una de las etapas de la producción, lo cual es clave en los procesos de inspección y producción.

La validación es obtenida a través de la recolección y evaluación de datos, de preferencia al iniciar una fase de desarrollo del proceso, para ello se hace necesario tanto la calificación del equipo, personal e instalaciones y sistemas críticos que impactan en la calidad del proceso los cuales deben estar calificados para garantizar la calidad en este caso del agua Tipo I y Tipo II.

Para Tecmol Farmacéutica los equipos e instrumentos como cromatografía de gases y de líquidos, espectrofotómetros de absorción, entre otros deben operar con un agua de óptima calidad; para ello se ve la necesidad de validar el sistema, sin embargo, la validación se subdivide en varias etapas que conforman la calificación y en las cuales se comprobará que los equipos cumplen con los requisitos preestablecidos en la documentación.

1.3.2 Calificación de un sistema. La calificación consiste primordialmente en demostrar y documentar que el equipo esta apropiadamente instalado y trabaja correctamente, conduciendo así a los resultados legales esperados. La calificación hace parte de la primera etapa de la validación, ésta tiene cada día más importancia para la industria y es por ello que las industrias farmacéuticas han de disponer de

la adecuada documentación en la cual detalladamente se tenga evidencia de la calificación de los equipos, componentes, materiales y consideraciones generales de diseño logrando cumplir con las farmacopeas vigentes.

Durante la calificación del equipo, se debe probar el funcionamiento del mismo bajo aquellas condiciones en las cuales debe trabajar, lo cual implica que los procedimientos tanto de mantenimiento como de operación deben ser documentados por escrito.⁹

En un sistema de purificación de agua generalmente se comprueban cuatro aspectos:

- Ingeniería de diseño: En el cual se verifica que el diseño es adecuado para la calidad de agua requerida.
- Instalación de componentes: Se verifica que el equipo o componentes del equipo estén instalados correctamente y de acuerdo a lo establecido en el diseño del sistema ejecutado previamente.
- Programas y procedimientos operacionales: Verificar que estos son correctos y garantizan la confiabilidad del sistema en el futuro
- Programas y procedimientos de mantenimiento

1.3.3 Etapas de validación. Existen cuatro etapas en la validación:

- Calificación de diseño (CD)
- Calificación de instalación (CI)
- Calificación operativa (CO)
- Calificación Desempeño (CF)

1.3.3.1 Calificación de diseño (DQ). Esta etapa se basa en un estudio preliminar para asegurar que la implementación de un diseño es factible, en esta fase el protocolo documenta el diseño de tratamiento de agua y se realiza un estudio preliminar de aspectos como las especificaciones y materiales del sistema e incluye evidencia documentada acerca del diseño del sistema como:

- Características del equipo o del sistema determinándose concretamente los aspectos más específicos del diseño y realizando una descripción general del sistema y las especificaciones sobre el modo de operar de los equipos incluyendo el proceso de sanitización para los componentes del sistema.
- Características del producto a obtener especificando los parámetros del agua según especificaciones de calidad.¹⁰

⁹TECMOL FARMACEUTICA AREA DE GARANTIA Y CALIDAD

¹⁰ DELGADO HURTADO, Nayla Alejandra. Calificación de instalación y operación de equipos de fabricación de productos farmacéuticos. Universidad Simón Bolívar. 2012.

1.3.3.2 Calificación de Instalación (IQ). Después de ser aprobado el diseño se procede a la verificación documentada de que todos los aspectos importantes de la instalación estén en conformidad con las especificaciones de diseño y con las recomendaciones del proveedor. Además de considerar las recomendaciones realizadas por el proveedor, se debe tener en cuenta aspectos como el entrenamiento del personal que utilizara los equipos, el mantenimiento y la limpieza, y el certificado de calibración de los instrumentos. Para ello es necesario verificar las características que tienen cada equipo y su instalación con referencia de las especificaciones técnicas mediante una inspección física de la planta. Ésta debe incluir la documentación, planos e instrucciones de trabajo específicos del área de instalación del sistema.¹¹

Antes de comenzar con el protocolo de instalación se hace necesario generar una lista de los componentes que forman parte del sistema de tratamiento de agua y realizar un diagrama de flujo del agua a través del sistema.

1.3.3.3 Calificación operativa (OQ). Permite verificar a través de documentación que un sistema se comporta según lo esperado en todos los rangos de operación preestablecidos funcionando adecuadamente, para ser ejecutada la calificación de operación se hace necesaria la aprobación de la calificación de instalación. Para la calificación de operación se deben diseñar pruebas que demuestren el satisfactorio funcionamiento del sistema sobre el rango normal de operación, al igual que en los límites de sus condiciones de operación especificados en los manuales de uso y se realiza el procedimiento operativo estándar.¹²

1.3.3.4 Calificación de Desempeño (DQ). Se demuestra la efectividad y la repetibilidad del proceso, esto es posible mediante pruebas del sistema en condiciones normales de operación, los cuales deben realizarse bajo las mismas condiciones en el mismo lugar y por el mismo analista. Para ello se verifican los rangos de funcionamiento óptimo, los cuales deben estar descritos en los manuales de los equipos de validación de los resultados o en el caso del agua por la farmacopea USP vigente, buscando verificar el correcto desempeño del sistema.¹³

1.3.4 Clases de validación.

1.3.4.1 Validación prospectiva. Este tipo de validación se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo en que se realiza el análisis de una etapa del proceso, esto involucra que el sistema se divida en partes que posteriormente son evaluadas

¹¹ GUTIERRUEZ, Mariana. Calificación de instalación y operación de equipos farmacéuticos. Universidad de Simón Bolívar. 2012 .Pg 38.

¹² AVILA MENDIZABAL, Lesbia María. Validación de la calificación de desempeño de un sistema de tratamiento de agua, para una planta elaboradora de desinfectantes y detergentes líquidos. Guatemala. 2008. pg 15.

¹³ Validación de la calificación de desempeño de un sistema de tratamiento de agua, para una planta elaboradora de desinfectantes y detergentes líquidos. *et al*

basados en la experiencia y determinando los pasos que pueden llevar a situaciones críticas, planificándose y estudiándose todos los pasos a desarrollar.¹⁴

1.3.4.2 Validación concurrente. Se lleva a cabo durante la manufactura de rutina de un proceso a desarrollar, se basa generalmente en pruebas que tienen lugar al mismo tiempo, por ello se dice concurrente ya que tanto el test como el criterio se miden concurrentemente. Suele utilizarse para validar un nuevo test y compararlo con uno ya validado anteriormente.¹⁵

1.3.4.3 Validación retrospectiva. Involucra la evaluación de experiencias pasadas a través de la documentación de producción, demostrando y estableciendo evidencia de que la composición, procedimientos y equipos permanecen sin cambios y de que un proceso hace lo que está basado en una revisión y análisis de información histórica.¹⁶

1.3.5 Agua de tipo analítico. Es el tipo de agua obtenida mediante un proceso de purificación. Se emplea para preparar productos medicinales, para el cultivo microbiológico, lavado de equipos como el HPLC¹⁷, TOC¹⁸, colorímetro, potenciómetro, conductímetro, entre otros los cuales necesitan agua purificada y ultra purificada, producidas ya sea por destilación, intercambio iónico o por cualquier otro método a partir de agua potable. Es indispensable cumplir con los requerimientos fisicoquímicos y microbiológicos tales como la dureza (sales de calcio y magnesio), conductividad (electrolitos), pH, sólidos totales disueltos, ausencia de microorganismos patógenos, entre otros ya que la presencia de elementos en ppb¹⁹ podría comprometer los resultados de los ensayos por su interacción con las muestras, medios activos o los mismos componentes del sistema.

Equipos e instrumentos como cromatógrafos de gases y de líquidos, espectrómetros de absorción y emisión atómica, deben operar con agua en la que se tenga la certeza de ausencia de contaminantes y componentes que pueden interferir con los resultados del análisis.

Los estándares establecidos, determinan la calidad del agua por su conductividad, que se expresa en micro siemens por centímetro ($\mu\text{S}/\text{cm}$) y es una medida indirecta del contenido de sales que contiene el agua.²⁰

¹⁴ SOLEDAD RODRIGUEZ, Beatriz Elena. La validación en la industria.2009.pg 48.

¹⁵ Ibid., p.48

¹⁶ Ibid., p.49

¹⁷ HPLC. Cromatografía líquida de alta presión

¹⁸ TOC. Carbono Orgánico Total

¹⁹ ppb. Partes por billón

²⁰ HYDRO TECNOLOGIA Y SOLUCIONES S.A de C.V, Pureza de agua para Laboratorios, HPLC, Hemodiálisis y CEYE. Noviembre 2015. En línea. Tomado de: [<http://www.elhospital.com/temas/Pureza-de-agua-para-Laboratorios,-HPLC,-Hemodialisis-y-CEYE+104660>]

Estos parámetros son fáciles de medir y de controlar mediante un conductímetro. El agua 100% pura se compone exclusivamente de moléculas de agua con iones de hidrógeno e hidroxilo que están en equilibrio lo que le otorga una resistividad eléctrica característica de 18,2 MΩ.cm. El agua tiene la capacidad de disolver casi todo tipo de compuestos químicos y de albergar toda forma de vida, lo que implica que su calidad está continuamente bajo la amenaza de cuatro tipos de impurezas:

- Partículas en suspensión
- Compuestos inorgánicos
- Moléculas orgánicas
- Microorganismos, incluyendo sus biomoléculas asociadas.

Para producir agua de alta pureza para uso en el laboratorio, es necesario someter al agua potable a una serie de tratamientos de purificación para eliminar este tipo de impurezas. Para eliminar las partículas y bacterias se utiliza la ósmosis inversa y la ultrafiltración, mientras que para las endotoxinas se emplea el intercambio iónico y el flujo del agua por un filtro menor a 1 micra, con la finalidad de desinfectar el agua.

1.3.6 Clasificación del agua de tipo analítico

1.3.6.1 Tipo I. Se caracteriza por su baja conductividad debido a la remoción de iones y carga orgánica, teniendo una conductividad no mayor a 1.3 µS/cm, la carga orgánica total debe ser inferior a 500 ppb, el pH debe mantenerse entre 5 y 7 y en lo posible no debe tener contenido microbiológico como coliformes totales y fecales y no sobrepasar de 50000 UFC²¹/ 100 mL de aerobios Mesófilos y hongos.

Este tipo de agua es la sustancia más pura utilizada en un laboratorio, se utiliza para procedimientos que requieren de máxima exactitud y precisión. Es empleada para la preparación de productos que precisan agua de alta calidad biológica. Se obtiene a partir de agua potable, mediante osmosis inversa en dos etapas combinada con otras técnicas adecuadas, tales como la ultrafiltración y desionización.²²

El Agua Tipo I, es el agua de aplicación para las técnicas más sensibles y requiere de tratamiento continuo para lograr la calidad que se desee. Debido a su alta capacidad como disolvente al entrar en contacto con cualquier contaminante ya sea del aire u otro medio su calidad está en constante amenaza, es capaz de disolver iones, como por ejemplo el zinc, plomo, cobre o hierro, siendo necesario la implementación de un sistema de agua bien diseñado capaz de asegurar un nivel mínimo de componentes ionizados y partículas contaminantes, con el fin de mantener la calidad necesaria para tener resultados reproducibles, precisos y con mayor exactitud.

²¹ UFC. Unidades formadoras de colonia

²²Note for Guidance on Quality of Water ForPharmaceutical Use. USP 39 del 1 de Junio 2016

El agua tipo I es usada en equipos como cromatografías de gases y de líquidos, espectrofotómetros de absorción, que deben operar con agua de óptima calidad para no disminuir su vida útil y desempeño, adicionalmente es importante la precisión del agua que se emplea debido a que la presencia de contaminantes y componentes pueden interferir con los resultados del análisis, afectando la veracidad, precisión y exactitud de los resultados.

1.3.6.2 Tipo II. Este tipo de agua también conocida como agua desionizada o desmineralizada es aquella a la cual se le han eliminado los cationes como los de sodio, calcio, hierro, cobre y otros, y aniones como el carbonato, fluoruro, cloruro, entre otros, mediante un proceso de intercambio iónico a excepción del H^+ y OH^- , sin embargo puede contener pequeñas cantidades de impurezas no iónicas como compuestos orgánicos, por lo cual pasa a un proceso de filtración para eliminar los compuestos orgánicos y lograr la calidad del agua tipo II. En el laboratorio es utilizada para lavar y enjuagar de material de vidrio y limpieza de instrumentos. Esta agua es suministrada a los analistas del área de microbiología, se emplea en la dilución de las muestras, preparar soluciones valoradas para la calibración de instrumentos analíticos, preparar reactivos liofilizados, tratamiento previo de los sistemas de tipo I.

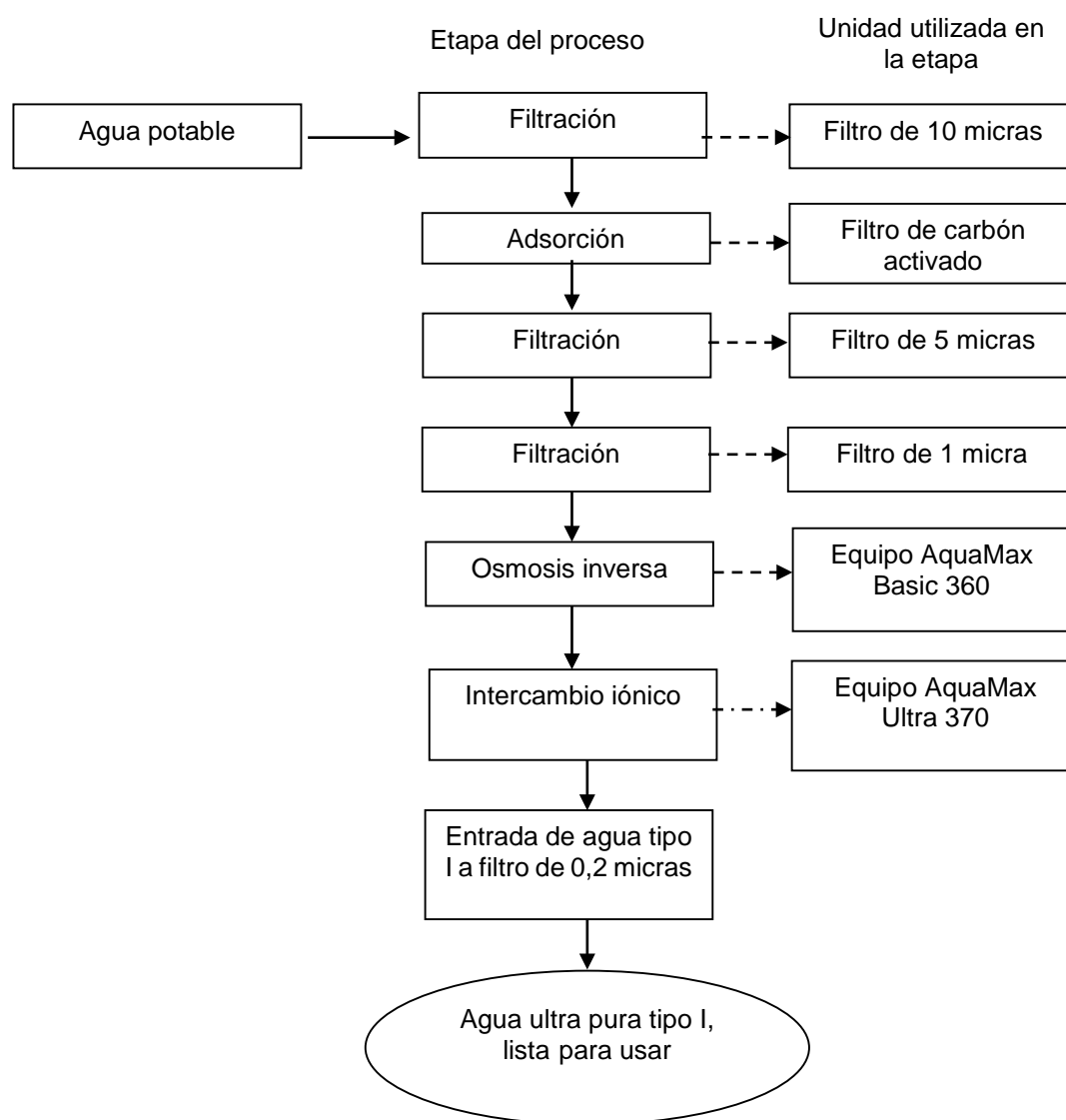
Se produce por desionización, intercambio iónico, ósmosis inversa, filtración y otros métodos adecuados²³

²³Farmacopea Americana (USP 39-NF 34)

2. DIAGNOSTICO DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA EN TECMOL FARMACEUTICA S.A.S

Con el fin de conocer detalladamente el sistema de purificación de agua potable, se hace necesario realizar el diagnostico, donde se describen cada uno de los componentes que hacen parte del mismo. En la Figura 1 se puede observar la descripción del sistema de purificación de agua de Tecmol Farmacéutica S.A.S, el cual inicia con el agua potable, que posteriormente es purificada por medio de filtros de hasta 1 micra y de carbón activado, además de un proceso de desionización.

Figura 1. Descripción del sistema



Fuente: Esta investigación.

En Tecmol farmacéutica anteriormente para suplir la demanda de agua tipo I, se contaba con un único equipo, el AquaMax Ultra370 (el cual sigue siendo utilizado hoy día) y el agua tipo II era comprada semanalmente a un proveedor para el laboratorio de fisicoquímica; por lo que se identificaron varios problemas, uno de ellos implicaba mayores costos, se dependía del cumplimiento del proveedor para satisfacer la demanda de agua de la empresa y además estos tanques eran más propensos a sufrir contaminación; por lo que se vio la necesidad de desarrollar un sistema que fuera capaz de convertir el agua potable suministrada por el acueducto en agua de uso analítico Tipo II y Tipo I. Se tomó la decisión de instalar un paquete con varios pre filtros para retener partículas de hasta 1 micra, además de ayudar a disminuir la saturación de los filtros internos del equipo Basic360 el cual utiliza un sistema de osmosis inversa removiendo más del 99% de microorganismos, partículas y sustancias orgánicas y hasta un 95% de sustancias inorgánicas, el cual también se adquirió con el fin de procesar agua potable y entregar agua tipo II. Esta agua de uso analítico tipo II es almacenada en un tanque con capacidad de 50 litros, y otra cantidad de agua es entregada al sistema de suavización del equipo AquaMax Ultra 370 mediante una resina de intercambio iónico , con el fin de retener los iones presentes, mantener un sistema aceptable de cargas en el sistema y producir agua tipo I Calidad USP 39²⁴. El proceso termina con un filtro de 0.2 micras, garantizando una óptima filtración de partículas mayores a dicho tamaño.

La validación se realiza con el fin de corroborar la calidad del agua por ser el principal reactivo en el momento de realizar los diferentes análisis y caracterizaciones, asegurando que los resultados generados en los análisis sean confiables y no se presenten valores o datos erróneos debido a la contaminación por el agua, evitando daños en los equipos al no cumplir con las especificaciones del agua tipo I y tipo II.

2.1 DESCRIPCION DE COMPONENTES

2.1.1 Paquete de Pre filtros. Se compone de cuatro filtros ubicados antes del equipo AquaMax Basic 360 para remover partículas de gran tamaño, reducción de cloro y materia orgánica; el agua atraviesa cuatro filtros, el primero un filtro de 10 micras donde son retenidas todas las partículas que poseen un tamaño mayor a este, seguidamente el agua pasa a través de un filtro de carbón activado su función es remover el cloro presente y la materia orgánica, para luego atravesar un filtro de 5 micras y posteriormente de 1 micra. La remoción de partículas en la corriente de agua de este equipo es mediante presión, para ello cuenta con dos manómetros una a la entrada del primer filtro y otro a la salida del cuarto filtro para monitorear la caída de presión y la saturación de los filtros.

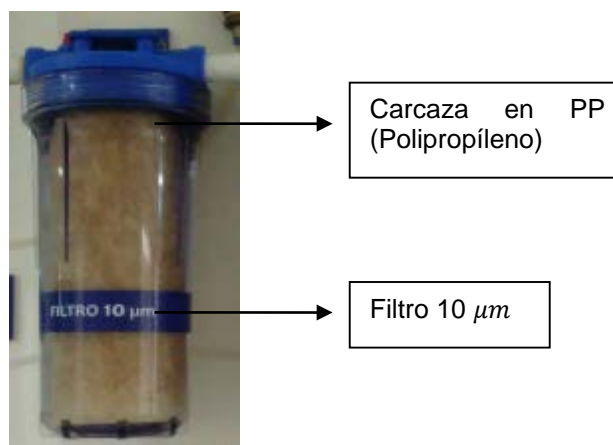
²⁴ USP 39. Farmacopea de Estados Unidos (USP)

Figura 2. Sistema de pre filtros de agua potable para ser ingresada al equipo AquaMAX Basic 360



2.1.2 Filtro de 10μ. Estructura cilíndrica, ubicada de forma vertical, fabricado en polipropileno de 10μm por 10" y un diámetro de 2.5"(estándar), cuya carcasa está hecha a base de material plástico inyectado (polipropileno), su función es retener partículas mayores a 10 μm no disueltas en el agua de alimentación. Este filtro se encuentra en buen estado y funciona correctamente, para su buen desempeño debe ser remplazado cada tres meses.

Figura 3. Filtro de polipropileno para retención de partículas superior a 10μm



2.1.3 Filtro de carbón activado. Este filtro se compone de carbón compacto de 10 μm y 10", contenido en una carcasa de plástico de polipropileno de alta densidad. Debido a la estructura de sus poros es empleado en la absorción de químicos, cloro, cloraminas, hierro, sulfuro de hidrógeno, VOCs²⁵ (Compuestos Orgánicos Volátiles), mejorar el sabor, color y olor del agua. Debido a que esta filtración es empleada para remover trazas de metales y cloro (preservante) el cual es un agente oxidante que afecta la membrana del sistema de ósmosis inversa, por tanto, se exige un estricto control del agua desionizada ya que puede iniciarse un crecimiento rápido de las bacterias. Este filtro no desprende ceniza y retiene igualmente sedimentos y otras partículas sólidas. Se encuentra en excelentes condiciones y opera correctamente.

La temperatura máxima a la cual debe estar expuesto este filtro es de 49°C y una presión máxima de 17.5 kg/cm.

Figura 4. Filtro de Carbón Activado para la retención de Cloro a la entrada del equipo Aqua Max Basic 360



2.1.4 Filtro de 5 μ - 1 μ . Al igual que el primer filtro su función es la retención de partículas, con los filtros que se encuentran en el sistema se garantiza que no existen contaminantes de tamaño superior a 5 micras y 1 micra respectivamente, evitando la obstrucción o el ensuciamiento de la membrana de Ósmosis Reversa (RO), diseñados de polipropileno y una dimensión de 10" de alto, se encuentra dentro de un porta cartucho también de polipropileno de alta densidad. Se encuentran en buen estado y su desempeño es el correcto, su mantenimiento debe hacerse cada tres meses con el cambio de filtros.

²⁵ VOCs. Compuestos orgánicos volátiles.

Figura 5. Filtros de retención de partículas mayores a 5 y 1 micra



2.1.5 Equipo AquaMAX Basic 360. Este equipo cuenta con un sistema de purificación de agua grifo o potable, el agua purificada por la Serie Basic 360 es adecuada para usar como agua de grado analítico tipo II o de alimento al sistema de producción de agua ultra-pura. Descontamina el agua proveniente del paquete de filtros mediante Osmosis inversa para filtrar partículas inorgánicas, orgánicas y bacterias del suministro del sistema de pre filtros. Para la serie Basic 360, cuando la membrana RO se presuriza a 5,5 kg / cm aproximadamente el 70% del agua de entrada se retira continuamente del sistema a través de una válvula de rechazo y el 30% restante del agua permea a través de la membrana a filtrar. La productividad de la membrana RO varía dependiendo de la presión y del tiempo utilizado.²⁶

Figura 6. Equipo Aqua Max Basic 360 con membranas de osmosis inversa



Fuente: Manual del Equipo AQUAMAX Basic 360

²⁶ Manual Equipo AquaMAX Basic 360.

2.1.6 Tanque de almacenamiento. Este tanque almacena el agua suministrada por el equipo AQUAMAX BASIC 360, el cual es un agua de uso analítico tipo II, este es un punto crítico en el sistema ya que esta agua es usada también por el laboratorio de microbiología, su capacidad de almacenamiento es de 50 litros, Fabricado de polietileno de alta densidad y cuenta con un sensor de nivel, se le realiza una sanitización dos veces por semana. El nivel mínimo a la cual debe estar el agua almacenada es de 15 L.

Figura 7. Sistema de almacenamiento de agua Tipo II



Fuente: GAE. Manual del Equipo AQUAMAX Basic 360.

2.1.7 Equipo AquaMAX Ultra 370. Este equipo cuenta con una alimentación de agua tipo II, el cual proporciona agua libre de iones, cloro residual y contaminación orgánica. Contiene carbón activado y una resina de intercambio iónico. Este sistema de filtros de alta pureza genera agua con una alta resistividad ($18,2\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$) y es utilizada para equipos del laboratorio como HPLC, CG, colorímetro, equipo de TOC²⁷ y análisis microbiológico. Una de las propiedades más importantes de este sistema es eliminar iones por medio de una resina catiónica y una resina de intercambio anionico. Contiene carbón activado especialmente preparado, resina de intercambio iónico de lecho mixto y productos orgánicos especializados. Los materiales tienen propiedad de metátesis un ion positivo por un ion positivo, un ion negativo por un ion negativo. Cuenta con un filtro final de 0.2 micrómetros, el cual filtra las impurezas para el agua producida y previene la contaminación en el desagüe.

²⁷ TOC. Carbono orgánico total.

Figura 8. Equipo AquaMax Ultra 370. Unidad de Intercambio iónico.



Fuente: GAE. Manual del Equipo AQUAMAX Ultra 370

3. METODOLOGIA DE LA VALIDACION DEL SISTEMA DE AGUA PURIFICADA EN LA EMPRESA TECMOL FARMACEUTICA S.A.S

La parte experimental de esta investigación se llevó a cabo en las instalaciones de Tecmol Farmacéutica, en el área de constantes del laboratorio de fisicoquímica. El sistema a analizar está diseñado contemplando características que facilitan sus sanitización y limpieza, tanto paredes como superficies e instalaciones. Las muestras de agua fueron tomadas según el diseño del sistema de purificación de agua donde se produce agua tipo I y tipo II. Cada parte que conforma el sistema se encuentra identificada y dentro de cada una de estas partes se encuentran los puntos de uso a muestrear.

Este documento presenta las pruebas, análisis y resultados encontrados en la calificación de instalación (IQ), de diseño (DQ), de operación (OQ) y de desempeño del sistema de agua purificada de la empresa Tecmol Farmacéutica S.A.S, siguiendo el protocolo FOR-AGC-062. A continuación, se desarrollan las correspondientes calificaciones del sistema de tratamiento de agua purificada.

3.1 INFORME DE CALIFICACION DE INSTALACION

Este documento evidencia que el sistema de agua purificada en Tecmol Farmacéutica S.A.S ha sido correctamente instalada y cumple con los requerimientos del proveedor. A continuación, se puede apreciar en los cuadros 1 y 2 la información general de los equipos de purificación de agua:

Cuadro 1. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Ultra 370

Descripción del equipo 1	Sistema de agua purificada
Marca	Aqua MAX
Modelo	Ultra 370 Series
Serie	3700494
Proveedor	GAE (GRUPO ALIANZA ESTRATEGICA)
Fabricante	YL INSTRUMENTS CO. LTD
Capacidad de trabajo	1.5 L/min
Fecha de puesta en servicio	17/05/2014
Ubicación en la planta	Piso 1. Laboratorio de fisicoquímica
Uso del sistema	Agua analítica para análisis de calidad en equipos de fisicoquímica

Fuente: Departamento de Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.

Cuadro 2. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Basic 360

Descripción del equipo 2	Sistema de agua purificada
Marca	Aqua MAX
Modelo	Basic 360 Series
Serie	36232500
Proveedor	GAE (GRUPO ALIANZA ESTRATEGICA)
Fabricante	YL INSTRUMENTS CO. LTD
Capacidad de trabajo	10 L/h
Fecha de puesta en servicio	08/08/2016
Ubicación en la planta	Piso 1. Laboratorio de fisicoquímica
Uso del sistema	Agua analítica para análisis de calidad en equipos de fisicoquímica

Fuente: Departamento Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.

3.1.1 Identificación de equipos y/o componentes. En el cuadro 3 se realiza la descripción de cada componente que conforma el equipo de purificación de agua tipo I AquaMax Ultra 370 indicando fabricante, indicaciones, mantenimiento, especificaciones, número de serie, entre otros.

Cuadro 3. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Basic 360

Equipo purificador de agua Aqua MAX Ultra 370 Series	
Indicaciones	Area / Dpto: Fisicoquímico Nombre de equipo: EQUIPO PURIFICADOR DE AGUA Clase: Grupo B Marca: YOUNG LIN Modelo: AQUA MAX Ultra 370 Series Serie: 3700494 Fabricante: YL INSTRUMENTS Proveedor: GAE Fecha instalacion: 17/05/2014 Ubicación: Constantes Fisica
Especificaciones	Caudal (MAX): 1.5L/min Resistividad (a 25°C): 18.2M*cm Entrada Voltaje: AC100-240V, 50 HZ-60 HZ DIMENSIONES (Largo x Ancho x Alto): 435 x 370 x 580mm Peso: 30 kg
Condiciones ambientales	Solamente para uso de interiores Temperatura: 5 a 40°C Humedad relativa máxima: 80% Humedad: 40 °C Mantenimiento: Anual

Fuente: Departamento de Garantía de calidad Tecmol Farmacéutica S.A.S.

3.1.2 Lista de verificación de instalación de equipo Aqua Max Ultra 370. Se verifica la correcta instalación del equipo AquaMax Ultra 370, de acuerdo a las especificaciones proporcionadas por el proveedor (Compañía GAE, Grupo Alianza Estratégica). Para ello se realiza la lista de chequeo donde se verificó que las condiciones tanto ambientales como los respectivos sistemas requeridos para un óptimo funcionamiento del sistema, estuvieran cumpliendo con los requisitos especificados.

Cuadro 4. Calificación de instalación de Equipo Aqua Max Ultra 370

LISTA DE CHEQUEO Aqua MAX Ultra 370 Series			
N°	ITEM	CUMPLE	
		SI	NO
1	ESPECIFICACIONES		
	DIMENSIONES		
	ALTO (cm)	X	
	ANCHO (cm)	X	
	PESO (Kg)	X	
	CONDICION ELECTRICA		
	VOTAJE (V)	X	
	FRECUENCIA (Hz)	X	
	CONDICIONES AMBIENTALES		
	TEMPERATURA	X	
	HUMEDAD RELATIVA MÁXIMA DEL (%)	X	
2	PLANOS Y MANUALES DEL EQUIPO (material confidencial)		
3	LISTADO DE PIEZAS DE REPUESTO Y NUMERO DE REPUESTOS		
4	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN Y/O CONFORMIDAD DEL PROVEEDOR (material confidencial)		
N°	PARAMETROS	CUMPLE	
		SI	NO
1	EMPAQUE	X	
2	CHEQUEO CONTRA LISTA DE DESPACHO: TODOS LOS COMPONENTES HAN SIDO RECIBIDOS (material confidencial)	X	
3	CHEQUEO POR DAÑOS EN EL TRANSPORTE: NO HAY EVIDENCIA DE DAÑOS (material confidencial)	X	
4	CHEQUEO DEL SITIO DE INSTALACIÓN DE ACUERDO CON LAS INSTRUCCIONES DEL MANUAL DE USUARIO: TODOS LOS REQUERIMIENTOS ESTÁN CONFORMES. (material confidencial)	X	
5	VERIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES ELÉCTRICAS Y FÍSICAS PARA LA INSTALACIÓN: CONFORMES (material confidencial)	X	
6	INSTALACION Y CONFIGURACION DEL SISTEMA DE ACUERDO A LAS INSTRUCCIONES DEL MANUAL DE USUARIO. (material confidencial)	X	
7	SI SE REQUIERE INSTALACIÓN DE EQUIPOS AUXILIARES REALICE LOS TEST DE COMUNICACIÓN NECESARIOS DE ACUERDO AL MANUAL DEL USUARIO (material confidencial)	X	
8	VERICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO BASICO: CONFORME (material confidencial)	X	
9	DOCUMENTACIÓN (material confidencial)	X	
OBSERVACIONES: N.A			
RESULTADO DEL TEST			
PASA	TODOS LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SE ENCUENTRAN CONFORMES.	X	
PASA CON CONDICIONES	REFIERA A LAS DESVIACIONES EN LA SECCIÓN CORRESPONDIENTE.	X	
FALLA	EL SISTEMA FALLA POR ENCONTRAR UNA O MÁS CRITERIOS FUERA DE LAS ESPECIFICACIONES DURANTE LA EJECUCIÓN DE ESTE PROTOCOLO. REFIERA A LAS DESVIACIONES EN LA SECCIÓN CORRESPONDIENTE.		
DESVIACIONES. N.A		JUSTIFICACION DE ACEPTACION N.A	

Fuente: Departamento Garantía de calidad Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.1.3 Conclusión de calificación de instalación de Equipo AquaMAX Ultra 370.

Este equipo no presenta ningún tipo de inconveniente, sus condiciones y funcionamiento son las adecuadas.

Cuadro 5. Información general del sistema de agua purificada del equipo Aqua MAX Basic 360

Equipo purificador de agua Aqua MAX Basic 360 Series	
Indicaciones	Area / Dpto: Fisicoquimico Nombre de equipo: EQUIPO PURIFICADOR DE AGUA Marca: YOUNG LIN Modelo: AQUA MAX Basic 360 Series Serie: 36232500 Fabricante: YL INSTRUMENTS Proveedor: GAE Fecha instalacion: 08/08/2016 Ubicación: Constantes Fisicas
Especificaciones	Caudal (MAX): 10 L/h Entrada Voltaje: AC 110V/230V, 50/60Hz Mantenimiento: Anual Consumo de Energía: 100W DIMENSIONES Largo: 435 mm Profundidad: 370 mm Alto: 580 mm Peso: 24 Kg
Condiciones ambientales	Temperatura: 5 a 40°C Humedad relativa máxima: 80% Humedad: 40 °C Mantenimiento: Anual

Fuente: Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.1.4 Lista de verificación de instalación de equipo Aqua Max Basic 360. Se verifica la correcta instalación del equipo AquaMax Basic 360, de acuerdo a las especificaciones proporcionadas por el proveedor (Compañía GAE, Grupo Alianza Estratégica)

Cuadro 6. Calificación de instalación de Equipo Aqua Max Basic 360

LISTA DE CHEQUEO Aqua MAX Basic 360 Series			
N°	ITEM	CUMPLE	
		SI	NO
1	ESPECIFICACIONES		
	DIMENSIONES		
	ALTO (cm)	X	
	ANCHO (cm)	X	
	PESO (Kg)	X	
	CONDICION ELECTRICA		
	VOTAJE (V)	X	
	FRECUENCIA (Hz)	X	
	CONDICIONES AMBIENTALES		
	TEMPERATURA	X	
	HUMEDAD RELATIVA MÁXIMA DEL (%)	X	
2	PLANOS Y MANUALES DEL EQUIPO		
3	LISTADO DE PIEZAS DE REPUESTO Y NUMERO DE REPUESTOS		
4	CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN Y/O CONFORMIDAD DEL PROVEEDOR		
N°	PARAMETROS	CUMPLE	
		SI	NO
1	EMPAQUE	X	
2	CHEQUEO CONTRA LISTA DE DESPACHO: TODOS LOS COMPONENTES HAN SIDO RECIBIDOS (material confidencial)	X	
3	CHEQUEO POR DAÑOS EN EL TRANSPORTE : NO HAY EVIDENCIA DE DAÑOS(material confidencial)	X	
4	CHEQUEO DEL SITIO DE INSTALACIÓN DE ACUERDO CON LAS INSTRUCCIONES DEL MANUAL DE USUARIO: TODOS LOS REQUERIMIENTOS ESTÁN CONFORMES.(material confidencial)	X	
5	VERIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES ELÉCTRICAS Y FÍSICAS PARA LA INSTALACIÓN: CONFORMES (material confidencial)	X	
6	INSTALACION Y CONFIGURACION DEL SISTEMA DE ACUERDO A LAS INSTRUCCIONES DEL MANUAL DE USUARIO.(material confidencial)	X	
7	SI SE REQUIERE INSTALACIÓN DE EQUIPOS AUXILIARES REALICE LOS TEST DE COMUNICACIÓN NECESARIOS DE ACUERDO AL MANUAL DEL USUARIO(material confidencial)	X	
8	VERICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO -OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO BASICO: CONFORME(material confidencial)	X	
9	DOCUMENTACIÓN(material confidencial)	X	
OBSERVACIONES N.A			
RESULTADO DEL TEST			
PASA	TODOS LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SE ENCUENTRAN CONFORMES.	X	
PASA CON CONDICIONES	REFIERA A LAS DESVIACIONES EN LA SECCIÓN CORRESPONDIENTE.		
FALLA	EL SISTEMA FALLA POR ENCONTRAR UNA O MÁS CRITERIOS FUERA DE LAS ESPECIFICACIONES DURANTE LA EJECUCIÓN DE ESTE PROTOCOLO. REFIERA A LAS DESVIACIONES EN LA SECCIÓN CORRESPONDIENTE.		
DESVIACIONES: N.A		JUSTIFICACION DE ACEPTACION: N.A	

Fuente: Departamento de Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

Conclusión de instalación de Equipo AquaMAX Basic 360. Este equipo no presenta ningún tipo de inconveniente, sus condiciones y funcionamiento son las adecuadas.

3.1.5 Verificación de conexiones, rotulaciones y tuberías. En el cuadro 6 se muestra la verificación de las conexiones, rotulaciones y tuberías que conforman el sistema de agua purificada para comprobar que no se presentan fugas, y que está debidamente identificado y rotulado.

Cuadro 7. Verificación de conexiones, rotulaciones y tuberías

Parámetros	Actual	Conformidad Si/No
Instalación de los componentes	Cada componente del sistema está correctamente instalado de acuerdo a las especificaciones correspondientes	Si
Verificación de conexiones	Conexiones en buen estado, no se encuentran fugas en ningún punto del sistema	Si
Verificación de rotulación	Los indicadores de presión, sistemas de purificación de agua, y tanque de almacenamiento están correctamente identificados y rotulados	Si

3.1.6 Documentación. A continuación, se lista la documentación referente a **todos** los informes, instructivos manuales disponibles, planos, mantenimiento preventivo y otros documentos relacionados con el sistema de purificación de agua, registrando el nombre o título del documento, carpeta y ubicación donde puede ser localizado, con el objetivo de dar soporte a la validación.

Cuadro 8. Documentación

Documento	Nombre carpeta	Ubicación	Conformidad
Instructivo de calificación e información correspondiente al Equipo Basic 360	0196EQF	INS-DFQ	Si
Instructivo de calificación de información correspondiente al Equipo Ultra 370	0147EQF	INS-DFQ	Si
Hoja técnica y mantenimiento de TOC SIEVERS 900	0029EQF	FOR-AGC-010	Si
Hoja técnica y mantenimiento de Potenciómetro	0016 EQF	FOR-AGC-006	Si
Hoja técnica y mantenimiento de Colorímetro MC500	0040 EQF	FOR-AGC-009	Si
Hoja técnica y mantenimiento de Balanza Analítica	0141EQF	FOR-AGC-067	
Hoja técnica y mantenimiento de Plancha de Calentamiento	0031EQF	FOR-AGC-CMAC HS10	Si
Hoja técnica y mantenimiento de Estufa de secado	0176 EQF	FOR-AGC-014	Si

Cuadro 8. Documentación (continuación)

Documento	Nombre carpeta	Ubicación	Conformidad
Plano de flujo de muestras y procesos	FOR-AGC--135	FOR-AGC--135	FOR-AGC--135

Fuente: Departamento Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.1.7 Mantenimiento preventivo. A continuación, se identifica el reporte de mantenimiento preventivo asignado para los componentes del sistema.

Cuadro 9. Mantenimiento preventivo

Equipo/Documentos	Existe programa de mantenimiento preventivo Si/No	Código y fecha del último reporte de Mantenimiento preventivo	Conforme Si/No
EQUIPO AQUAMAX BASIC 360	Si	08-08-2016	Si
EQUIPO AQUAMAX ULTRA 370	Si	Equipo nuevo , no lleva el año de instalado por tanto no se le ha realizado mantenimiento preventivo	Si
COLORIMETRO	Si	31-05-2016	Si
TOC SIEVERS 900	Si	29-06-2016	Si
BALANZA SEMI-ANALITICA	Si	01-11-2016	Si
PLANCHA DE CALENTAMIENTO	Si	23-08-2016	Si
ESTUFA DE SECADO	Si	22-08-2016	Si

Fuente: Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.1.8 Calibración de equipos. A continuación, se identifican los reportes de calibración de los instrumentos que lo requieren en el sistema de purificación.

Cuadro 10. Calibración de equipos

Instrumento	Ubicación	Serie	Fecha de calibración		Conforme Si / No
			última	Próxima	
Equipo TOC	Laboratorio fisicoquímica	08012394	28/06/2016	28/06/2017	Si
Potenciómetro pH/conductividad	Laboratorio fisicoquímica		Cada día/ cada ocho días	Todos los días	Si

Fuente: Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

Cuadro 11. Calibración de potenciómetro

Calibración del potenciómetro pH		
Buffer 10	Buffer 7	Buffer 4
Calibración del potenciómetro conductividad		
Patrón de 1413 $\mu\text{S}/\text{cm}$		Patrón de 12.7 $\mu\text{S}/\text{cm}$

Fuente: Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.1.9 Cumplimiento con BPL. Se verifico el cumplimiento de las normas indicadas en las Buenas Prácticas de Laboratorio para el sistema de tratamiento de agua purificada.²⁸

Cuadro 12. Lista de cumplimiento en Buenas Prácticas de Laboratorio de la Resolución 3619 de 2013

Requerimiento	Conformidad Si/No
Los equipos del laboratorio, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados , contruidos , adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo.	Si
El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones , validaciones y verificaciones	Si
Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos (ej. Material de vidrio volumetrico) que requieren calibracion deben ser etiquetados, codificados o identificados para indicar el estado de calibracion y la fecha en que deben repetirse la calibracion.	Si
El agua debe considerarse como un reactivo. Debe usarse del grado apropiado para un ensayo epecifico según se describe en las farmacopeas o en ensayos apropiados cuando estén disponibles. S edeben tomar precauciones para evitar la contaminacion durante su suministro, almacenamiento y distribucion. El agua debe ser verificad regularmente para asegurar que los diferentes tipos de agua cumplan con las especificaciones apropiadas.	Si
La validación debe realizarse de acuerdo al protocolo de validacion, que incluye las características de desempeño analitico a ser verificadas para los diferentes tipos de procedimientos analiticos. Los resultados deben ser documentados en el informe de validacion.	Si

3.2 INFORME DE CALIFICACION DE DISEÑO (DQ)

Para el informe de la calificación de diseño se realizó un chequeo verificando el diseño propuesto por el fabricante, los requerimientos operativos, de seguridad y de instalación del cliente.

²⁸ BPL. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 44th Report – Annex 1.Pag 15

Cuadro 13. Información de diseño del Equipo Ultra 370

INFORMACIÓN ESPECIFICA DEL EQUIPO				
NOMBRE:		Equipo purificador de agua	FABRICANTE:	
MODELO:		ULTRA 370 Series	RESPONSABILIDAD:	
			Jefe Fisicoquímico	
ESPECIFICACIONES				
N. °	REQUERIMIENTOS DE USUARIO (RE)	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	
			SI	NO
1	TIPO DE MATERIAL	Acero inoxidable, tubería de teflón y PP	X	
2	ACABADOS	Resistividad 18.2 M*cm y 0.056 microS/cm	X	
3	VELOCIDAD	1.5L/min	X	
4	REQUERIMIENTOS DE INSTALACIÓN	Dimensiones externas de 58 cm de alto, 44 cm de ancho, profundidad 37 cm Fuente de poder 110 V	X	
5	REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD	Protección de polo a tierra, precaución de riesgo de choques eléctricos (cortos circuitos)	X	
6	OTROS: N.A	Resinas de intercambio iónico en filtros de cartuchos y resinas orgánicas. Filtro final de 0.22 micras	X	
N. °	ESPECIFICACIONES TECNICAS Y FUNCIONALES DEL EQUIPO ET / EF	DESCRIPCIÓN	CUMPLE	
			SI	NO
1	PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO	El AQUAMAX Ultra 370 está diseñado para la producción de agua ultra pura utilizada para HPLC , GC, AAS, IC, ICP	X	
2	DOCUMENTO DE DESCRIPCIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS CON DATOS TÉCNICOS (información confidencial)	Se cuenta con el documento	X	
3	DOCUMENTO DE ESPECIFICACIONES FUNCIONALES DEL EQUIPO (información confidencial)	Se cuenta con el documento	X	
COMENTARIOS DEL FABRICANTE Y/O PROVEEDOR : N.A				
RESULTADO DEL TEST				
PASA		TODOS LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SE ENCUENTRAN CONFORMES.	X	
NO PASA		REFIERA A LAS DESVIACIONES EN LA SECCIÓN CORRESPONDIENTE RESPECTO A LOS REQUERIMIENTOS DE USUARIO.		
DESVIACIONES: N.A			JUSTIFICACION DE ACEPTACION, N.A	

Fuente: Departamento de calidad Tecmol Farmacéutica S.A.S

Cuadro 14. Información de diseño del Equipo Basic 360

INFORMACIÓN ESPECIFICA DEL EQUIPO			
NOMBRE:	Equipo purificador de agua	FABRICANTE:	YL Instruments
MODEL O:	Basic 360 Series	RESPONSABILIDAD:	Jefe Fisicoquímico
ESPECIFICACIONES			

N°	REQUERIMIENTOS DE USUARIO (RE)	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	
			SI	NO
1	TIPO DE MATERIAL	Acero inoxidable, tubería de teflón y PP	X	
2	ACABADOS	Resistividad 0,1-10MΩ*cm y 2,0-5,0 microS/cm	X	
3	VELOCIDAD	10 L/min	X	
4	REQUERIMIENTOS DE INSTALACIÓN	Dimensiones externas de 58 cm de alto, 44 cm de ancho, profundidad 37 cm Fuente de poder 110 V	X	
5	REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD	Protección de polo a tierra, precaución de riesgo de choques eléctricos (cortos circuitos)	X	
7	OTROS: __N.A__	Filtros de osmosis inversa y suavizador interno	X	
N°	ESPECIFICACIONES TECNICAS Y FUNCIONALES DEL EQUIPO ET / EF	DESCRIPCIÓN	CUMPLE	
			SI	NO
1	PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO	El AQUAMAX Basic 360 está diseñado para purificar agua pre filtrada o para suplir sistemas de producción de agua ultra pura.	X	
2	DOCUMENTO DE DESCRIPCIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS CON DATOS TÉCNICOS	Se cuenta con el documento (Información confidencial)	X	
3	DOCUMENTO DE ESPECIFICACIONES FUNCIONALES DEL EQUIPO	Se cuenta con el documento (Información confidencial)	X	
4	SECUENCIA DEL PROCESO	Análisis fisicoquímico	X	

COMENTARIOS DEL FABRICANTE Y/O PROVEEDOR :N.A			
RESULTADO DEL TEST			
PASA	TODOS LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN Y RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SE ENCUENTRAN CONFORMES.		X
NO PASA	REFIERA A LAS DESVIACIONES EN LA SECCIÓN CORRESPONDIENTE RESPECTO A LOS REQUERIMIENTOS DE USUARIO.		X
DESVIACIONES: N.A		JUSTIFICACION DE ACEPTACION: N.A	

Fuente: Departamento de calidad Tecmol Farmacéutica S.A.S

Conclusión. Los resultados obtenidos para la calificación de diseño demostraron que el sistema se encuentra debidamente diseñado con las especificaciones dadas por el proveedor.

3.3 INFORME DE CALIFICACION DE OPERACIÓN (OQ)

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos después de realizar pruebas y análisis a cada uno de los equipos que componen el sistema de agua purificada según protocolo de operación descrito en el Protocolo de operación del Anexo 1.

3.3.1 Evaluación de interfaces. comunicación e inicialización. El proveedor hace una evaluación de los sistemas internos de los equipos de purificación de Agua, tanto del funcionamiento del display, teclado y firmware.

Cuadro 15. Evaluación de operación de los equipos purificadores de agua

Equipo	Display	Teclado	Firmware	Inicialización
Purificador de agua	SI	SI	SI	SI

SI: Funciona; NO: No funciona; N.A: No aplica *: Ver observación

3.3.2 Evaluación del tanque de almacenamiento. El proveedor hace una evaluación del funcionamiento del tanque determinando la integridad del filtro de venteo, el sensor de nivel y la integridad del tanque.

Cuadro 16. Evaluación del tanque

Prueba	Funciona
Integridad del tanque	SI
Integridad del filtro de venteo	SI
Sensor de nivel	SI

SI: Funciona; NO: No funciona; N.A.: No aplica, *: Ver observación

Prueba	Resultado
Actividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}$)	0.4
Temperatura	21.6

3.3.3 Evaluación de agua tipo II. En la tabla 1, el proveedor hace una evaluación de la conductividad del agua tipo II a la entrada y salida del Equipo AquaMax Basic 360, realizados el mismo día seis ensayos, uno a cada hora.

Tabla 1. Evaluación de conductividad agua tipo II

Ensayos	ENTRADA		SALIDA	
	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}$)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}$)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
1	15,15	21,60	0,06	21,60
2	15,14	21,50	0,06	21,60
3	15,15	21,60	0,05	21,50
4	15,14	21,60	0,06	21,60

Tabla 1. Evaluación de conductividad agua tipo II (continuación)

Ensayos	ENTRADA		SALIDA	
	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}$)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Conductividad ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}$)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
6	15,26	21,60	0,08	21,60
PROMEDIO	15,16	21,58	0,06	21,57
DESVIACION ESTANDAR	0,04	0,04	0,01	0,05
% RSD ²⁹	0,30	0,20	14,9	0,20

Fuente: Departamento de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.3.4 Evaluación de Agua tipo I. El proveedor hace una evaluación de la conductividad del agua tipo II a la entrada y salida del Equipo AquaMax Ultra 370.

Tabla 2. Evaluación de conductividad de agua tipo I

Ensayos	ENTRADA		SALIDA	
	CONDUCTIVIDA D ($\text{microS}\cdot\text{cm}$)	TEMPERATUR A ($^{\circ}\text{C}$)	CONDUCTIVIDA D ($\text{microS}\cdot\text{cm}$)	TEMPERATUR A ($^{\circ}\text{C}$)
1	0,06	21,60	0,06	21,60
2	0,06	21,60	0,06	21,60
3	0,05	21,50	0,06	21,50
4	0,06	21,60	0,06	21,60
5	0,07	21,50	0,06	21,50
6	0,08	21,60	0,06	21,60
PROMEDIO	0,06	21,57	0,06	21,57
DESVIACION ESTANDAR	0,01	0,05	0,00	0,05
% RSD	14,9	0,20	0,90	0,20

Fuente: Departamento de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

3.3.5 Retención de sólidos del Sistema de filtros. El sistema de pre filtros es el paso previo que debe atravesar el agua potable para ser posteriormente purificada por el Equipo AquaMax Basic 360, este sistema fue diseñado para retener partículas de hasta 1 micra y es utilizada como un pre tratamiento del agua proveniente del acueducto de Bogotá.

²⁹ Desviación estándar relativa. Relative Standard Deviation

Tabla 3. Retención de sólidos de agua pre filtrada

Parámetro	Especificación	Ensayos (ppm)				Promedio (ppm)	Conformidad Si/No
		1	2	3	4		
Agua potable	≤ 500 ppm	52	53	56	48	52,5	Si
Retención de sólidos después de pre filtros	≤ 500 ppm	32	40	31	25	35	Si

En la tabla 3 la retención de sólidos varía, ya que la alimentación de los filtros depende en gran medida de la calidad del agua potable que llega a estos. Como se puede observar, durante los días de toma de muestras se generó un agua en óptimas condiciones de retención de sólidos y lista para ser utilizada por el equipo AquaMax Basic 360 y ser purificada posteriormente por el equipo AquaMax Ultra 370, el cual cuenta con un micro filtro de 0.2 micras, cumpliendo con las especificaciones farmacopeicas correspondientes (≤ 500 ppm).

3.3.6 Caída de Presión de sistema de pre filtros. El sistema de pre filtros debe mantener una caída de Presión no mayor a 10 psi, ya que un delta mayor indicará la sobresaturación de los filtros.

Tabla 4. Caída de presión de pre filtros realizados el a las 8 de la mañana durante 6 días

Filtro	Parámetro	Ensayos						Promedio	Conformidad Si/No
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6		
10micras	Presión (psi)	30	35	33	32	32	30	32,5	Si
1micra	Presión (Psi)	30	35	33	32	32	30	32,5	Si

Una de las funciones de los manómetros en el sistema de pre filtración es medir el diferencial de presión para evidenciar saturación de partículas, las cuales pueden llegar a sobrecargar y alterar la eficiencia del sistema, este registro permite realizar cambios oportunos y mantenimiento preventivo.

En la tabla 4 se puede apreciar un delta de presión igual a cero, lo que permite deducir que los filtros realizan la función de retener los sólidos y no hay saturación de los mismos, se puede considerar que el sistema se encuentra en condiciones óptimas de operación.

3.3.7 Retención de Cloro del filtro de Carbón Activado. Este equipo es el encargado de retirar el cloro proveniente del agua de alimentación por el proceso

de adsorción, protegiendo el sistema de osmosis reversa del equipo AquaMax Basic 360. La retención de Cloro es evaluada 4 días seguidos a la entrada y salida del sistema de pre filtros.

Tabla 5. Retención de cloro del filtro de carbón activado

Parámetro	Especificación (ppm)	Ensayos						Promedio	Conformidad Si/No
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	ppm	
Cloro libre a la entrada del filtro de 10 micras	0,3 ppm -2,0 ppm	0,49	0,38	0,64	0,82	0,75	0,65	0,5825	Si
Cloro libre a la salida del filtro de 1 micra	≤ 1,0 ppm	0,02	0,10	0,02	0,13	0,11	0,13	0,0775	Si
% de retención de Cloro		95,91	84,0	96,87	84,15	86,69	87,89	86,7	Si

El carbón activado está realizando la adsorción correctamente, reteniendo el cloro hasta un 97% y dejándolo en concentraciones por debajo de 1 ppm, protegiendo de esta forma el filtro de Ósmosis Inversa que se encuentra dentro del Equipo AquaMax Basic 360.

3.3.8 Equipo de Osmosis Inversa del Equipo AquaMax Basic 360. En este sistema es donde se realiza la mayor reducción de conductividad debido al rechazo iónico por parte de las membranas de Ósmosis Inversa, y una notable disminución del pH del agua tratada.

Tabla 6. Rechazo iónico en Equipo Basic 360 realizados a las 10 de la mañana durante 6 días seguidos

Parámetro	Especificación	Resultados (µS/cm)						Promedio	Conformidad Si/No
		día 1	día 2	día 3	día 4	día 5	día 6		
Conductividad de entrada al Equipo AquaMax Basic 360	≤ 800 µS/cm a 25°C	61,8	98,4	69,3	94,1	97,6	98,2	81,65	Si
Conductividad a la salida del equipo AquaMax Basic 360	≤ 1,3 µS/cm a 25°C	0,71	0,80	0,81	0,71	0,71	0,80	0,757	Si
Temperatura		21,0	22,0	21,6	22,4	22,3	22,4	21,75	No aplica
% rechazo iónico	%	98,8	99,2	98,8	99,2	99,3	99,1	99,072%	Si

Ecuación 1. % de Rechazo iónico

Porcentaje de retención

$$\text{de iones del AquaMAX} = \frac{\text{Conductividad del agua de alimento} - \text{Conductividad de agua purificada}}{\text{Conductividad de agua de alimento}} \times 100(\%)$$

Fuente: Manual Equipo AquaMax Basic 360

La conductividad mostró una reducción significativa reportando un porcentaje de rechazo iónico superior a 90 %, comprobándose el buen funcionamiento de las membranas.

Tabla 7. pH de equipo Basic 360

Parámetro	Especificación	Resultados						Promedio	Conformidad Si/No
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6		
pH del agua prefiltrada	3.0 - 10.0	6,71	6,65	6,76	6,68	6,75	5,78	6,7	Si
pH de agua Tipo II	5.0 - 7.0	5,23	5,31	5,56	5,67	5,69	5,62	5,44	Si

El pH se ajustó a los parámetros de agua purificada encontrándose en un rango entre 5 y 7

3.3.9 Verificación del lavado interno del equipo AquaMAX Basic 360. Para proteger la membrana RO automáticamente, el equipo AquaMax Basic 360 realiza un lavado interno cada 30 minutos durante 1 minuto mientras no produce agua purificada. En el display del equipo aparece la opción Standby para indicar el flush interno.

Cuadro 17. Activación de lavado interno de equipo Basic 360 cada 30 minutos durante 1 minuto

Parámetro	Especificación	Resultados						Conformidad Si/No
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	
Flush interno	Cada 30 minutos durante 1 minuto	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

3.3.10 Equipo de Intercambio iónico AquaMax Ultra 370. En este equipo al igual que el AquaMax Ultra 370 hay una disminución notable de la conductividad y un pH entre 5 y 7.

Tabla 8. Rechazo iónico de equipo Ultra 370

Parámetro	Especificación	Resultados						Promedio	Conformidad Si/No
		Día1	Día2	Día3	Día4	Día5	Día6		
Conductividad de entrada al Equipo AquaMax Ultra 370	≤1.3 mS/cm a 25°C	0,71	0,8	0,81	0,71	0,71	0,70	0,75	Si
Conductividad a la salida del equipo AquaMax Ultra 370	≤1 mS/cm a 25°C	0,58	0,44	0,30	0,40	0,42	0,43	0,43	Si
Temperatura	N.A	21,7	21,6	21,5	21,4	21,5	21,6	21,5	N.A
pH a la salida del Equipo AquaMax Ultra 370	5,0-7,0	6,61	6,69	6,73	6,05	6,71	6,71	6,52	Si

En la tabla 8 se observa el cumplimiento de la conductividad del agua tipo I, la cual cumple las especificaciones recomendadas por la USP 40 NF.

3.3.11 Verificación del lavado interno del equipo de intercambio iónico. Para proteger la resina de intercambio iónico automáticamente, el equipo AquaMax Ultra 370 realiza el lavado cada hora durante 5 minutos mientras que no produce el agua purificada. En el display del equipo aparece la opción Standby y recirculación para indicar el flush interno. Se realizó una revisión del lavado automático del filtro de intercambio iónico.

Tabla 9. Lavado interno de equipo Ultra 370

Parámetro	Especificación	Resultados						Conformidad Si/No
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	
Flush interno	Cada hora durante 5 minutos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

3.3.12 Conclusión Calificación de Operación. Cada uno de los componentes del sistema de tratamiento de agua purificada cumplen con su función y se obtiene un agua tipo II y tipo I con las características esperadas cumpliendo con especificaciones de USP 40 para agua de tipo analítico.

3.3.13 Lista de No conformidades y acciones correctivas y preventivas. A continuación, se realiza el listado de no conformidades obtenidas en el diagnostico después de realizar la calificación operacional del sistema de purificación de agua tipo I.

Cuadro 18. Lista de No conformidades y acciones correctivas

No conformidad o defecto	Acción correctiva
<p>No conformidad respecto a los parámetros microbiológicos, debido a la alta presencia de Mesófilos incontables durante la fase de liberación</p> <p>*Realizado por el Departamento de Microbiología de Tecmol. Ver Sección 4.1.2.6</p>	<p>Sanitización 2 veces por semana con una solución de 10 mL de etanol y 5 mL de hipoclorito de Na diluido con un tiempo de contacto de alrededor de 20 minutos, sin presencia de agua para que el sanitizante llegue hasta el fondo y elimine las biopelículas que se puedan formar posteriormente.</p>
<p>Lecturas de TOC³⁰ superiores a 500 ppb en el punto de muestreo 3 (Tanque de almacenamiento de 50 L), encontrados en la fase de liberación (Reporte departamento microbiología)</p>	<p>Lavado interno del quipo Sievers 900 TOC y sanitización del tanque; para ello se realizan retro lavados y se verifica el correcto desempeño con muestras de agua para inyectables ya conocidas.</p>
<p>Inestabilidad del sistema regulador de energía</p>	<p>Debido a la inestabilidad del voltaje de alimentación del sistema y a la posibilidad de apagones, se adquirió una planta generadora de electricidad. La medida adaptada se verifico con la lectura de un multímetro</p>

³⁰ TOC. Carbono Orgánico Total

4. VALIDACION DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA

En este informe se muestran cada uno de los resultados de variables a calificar, análisis de graficas desarrolladas en cada una de las fases (Fase de liberación hasta fase II) y desarrollo de los correspondientes parámetros de validación (capacidad de proceso, repetibilidad y exactitud) para la distribución de agua purificada de la empresa TECMOL FARMACEUTICA S.A.S.

4.1 RESULTADOS

Para el presente documento se analizarán los resultados de los correspondientes puntos de muestra en cada una de las fases, demostrando el correcto funcionamiento de los componentes del sistema de purificación de agua propuesta en el protocolo de validación y su respectivo análisis estadístico y grafico para cada variable evaluada.

4.1.1 Parámetros de Validación

4.1.1.1 Capacidad del Proceso. Según la norma Venezolana Covenin 9004-90, se establece en la sección 10.2 respecto a la Capacidad del proceso como “a los procesos de producción se les debe verificar su capacidad para producir de acuerdo con las especificaciones establecidas para el producto. Debe ser identificadas las operaciones asociadas con las características del producto o proceso, que pueden tener efectos significativos sobre la calidad del producto. Se debe establecer un control apropiado para asegurar la permanencia de estas características dentro de las especificaciones y que se hayan realizado los cambios y modificaciones apropiadas”.

La capacidad del proceso es la disposición para verificar que los datos se adaptan a las especificaciones, para aspectos de calidad la capacidad del proceso se hace muy importante para asegurarse que el proceso será capaz de mantener las tolerancias y como ventaja poder medir que tan bueno es el proceso, ayudar a seleccionar o modificar un proceso o elegir entre diferentes proveedores.

4.1.1.2 Capacidad del proceso para agua tipo I. A continuación se procede a mostrar los resultados obtenidos en los 10 días de la fase de liberación para el agua tipo I, generados a partir de 5 réplicas realizadas a las 9, 10, 11, 12 de la mañana y 1 de la tarde, realizadas por la misma persona, con los mismos equipos y bajo las mismas condiciones en el laboratorio de fisicoquímica de Tecmol Farmacéutica S.A.S., los análisis se realizan en estas horas debido a que es necesario medir el rango y la media con el fin de graficar la tendencia de los datos y poder saber si el sistema se encuentra bajo control estadístico o no.

Tabla 10. Tabla de valores de pH del agua purificada tipo I de Tecmol Farmacéutica S.A.S en fase de liberación

Hora Día	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm
1	6,61	6,61	6,68	6,73	6,54
2	6,69	6,56	6,56	6,54	6,33
3	6,88	6,79	6,58	6,28	6,75
4	6,73	6,52	6,36	6,43	6,76
5	6,73	6,52	6,43	6,76	6,76
6	6,95	6,87	6,95	6,49	6,48
7	6,05	6,35	6,21	6,80	6,85
8	6,81	6,91	6,65	6,82	6,54
9	6,61	6,63	6,63	6,72	6,72
10	6,70	6,71	6,7	6,77	6,65

Tabla 11. Tabla de valores de conductividad del agua purificada tipo I de Tecmol Farmacéutica S.A.S en fase de liberación

Hora Día	9:00 am ($\mu S/cm$)	10:00 am ($\mu S/cm$)	11:00 am ($\mu S/cm$)	12:00 am ($\mu S/cm$)	1:00 pm ($\mu S/cm$)
1	0,58	0,44	0,3	0,24	0,38
2	0,3	0,27	0,35	0,32	0,4
3	0,4	0,5	0,45	0,35	0,4
4	0,4	0,44	0,45	0,64	0,47
5	0,4	0,44	0,45	0,47	0,64
6	0,81	0,72	0,41	0,65	0,4
7	0,8	0,26	0,3	0,26	0,3
8	0,7	0,4	0,3	0,26	0,26
9	0,49	0,86	0,35	0,32	0,2
10	0,4	0,49	0,5	0,39	0,36

Tabla 12. Tabla de TOC del agua purificada de Tecmol Farmacéutica S.A.S durante la fase de liberación

Hora Día	9:00 am (ppb)	10:00 am (ppb)	11:00 am (ppb)	12:00 am (ppb)	1:00 pm (ppb)
1	164	176	160	152	165
2	217	176	174	172	139
3	196	193	170	138	190
4	200	200	180	220	180
5	177	157	186	162	202
6	185	201	205	352	390

Tabla 12. Continuación

7	481	447	406	282	270
8	213	141	220	170	160
9	123	242	223	195	144
10	234	234	149	127	123

Fuente: Autores

4.1.1.3 Medida de rangos y medias de agua purificada tipo I. Para realizar los gráficos de control se hace necesario la medición de la media y el rango, para así poder identificar la capacidad del proceso.

Tabla 13. Media y rango del Punto de muestreo de agua purificada tipo I

Día	MEDIA			RANGO		
	pH	Conductividad ($\mu S/cm$)	TOC	pH	Conductividad ($\mu S/cm$)	TOC
1	6,634	0,388	153	0,19	0,28	24
2	6,536	0,328	175,6	0,36	0,05	78
3	6,656	0,42	143	0,6	0,15	58
4	6,56	0,48	190	0,4	0,24	40
5	6,64	0,48	140	0,33	0,24	45
6	6,748	0,598	266,6	0,47	0,4	167
7	6,452	0,384	377,2	0,5	0,54	211
8	6,746	0,384	180,8	0,37	0,44	79
9	6,662	0,444	185,4	0,11	0,66	119
10	6,706	0,428	173,4	0,12	0,14	111

Fuente: Autores

En la tabla, la media representa la posición central de los datos calculados en las 5 réplicas realizadas diariamente durante 10 días y el rango es una medida que al igual que la media permite visualizar la tendencia de los datos respecto al límite superior e inferior y así deducir que tan controlado es el proceso.

Tabla 14. Datos obtenidos del punto de agua Tipo I para gráficos de control (Ver anexo B), donde A_2 es una constante tomada del grafico de control para un numero de réplicas igual a 5

	pH	Conductividad	TOC
GRAN MEDIA	6,634	0,4334	198,5
GRAN RANGO	0,345	0,314	93,2
U.C.L.X ³¹	6,83065	0,63005	251,6
L.C.L.X ³²	6,43735	0,25442	145,4
Línea Central	6,634	0,4334	198,5

³¹ U.C.Lx Límite superior de la media

³² L.C.Lx Límite inferior de la media

$$A_2=0,570$$

4.1.1.4 Capacidad del proceso para agua tipo II. A continuación, se procede a mostrar los resultados obtenidos en los 10 días de la fase de liberación para el agua tipo II, generados a partir de 5 réplicas realizadas a las 9, 10, 11, 12 de la mañana y 1 de la tarde, realizadas por la misma persona, con los mismos equipos y bajo las mismas condiciones en el laboratorio de fisicoquímica de Tecmol Farmacéutica S.A.S.

Tabla 15. Tabla de valores de pH del agua purificada Tipo II de Tecmol Farmacéutica S.A.S

Dia \ Hora	9:00 am	10:00 am	11:00 am	12:00 pm	1:00 pm
1	6,13	6,17	6,15	6,14	6,14
2	6,14	6,10	6,14	6,13	6,14
3	6,18	6,12	6,14	6,15	6,13
4	6,11	6,12	6,10	6,09	6,11
5	6,19	6,16	6,14	6,10	6,13
6	6,08	6,09	6,12	6,11	6,10
7	6,20	6,09	6,10	6,12	6,11
8	6,08	6,15	6,13	6,18	6,18
9	6,08	6,10	6,11	6,10	6,10
10	6,11	6,09	6,10	6,08	6,12

Tabla 16. Tabla de valores de conductividad del agua purificada Tipo II de Tecmol Farmacéutica S.A.S

Dia \ Hora	9:00 am $\mu S/cm$	10:00 am $\mu S/cm$	11:00 am $\mu S/cm$	12:00 pm $\mu S/cm$	1:00 pm $\mu S/cm$
1	0,78	0,77	0,75	0,75	0,74
2	0,82	0,78	0,77	0,76	0,76
3	0,75	0,76	0,77	0,76	0,75
4	0,76	0,77	0,77	0,79	0,78
5	0,74	0,74	0,75	0,75	0,78
6	0,8	0,79	0,78	0,78	0,8
7	0,78	0,74	0,76	0,77	0,75
8	0,9	0,84	0,8	0,8	0,78
9	0,78	0,75	0,77	0,76	0,75
10	0,77	0,76	0,74	0,73	0,72

Tabla 17. Tabla de valores de TOC del agua purificada Tipo II de Tecmol Farmacéutica S.A.S

<div> <div>Hora</div> <div>Día</div> </div>	9:00 am (ppb)	10:00 am (ppb)	11:00 am (ppb)	12:00 am (ppb)	1:00 pm (ppb)
1	314	303	274	312	305
2	360	350	345	332	319
3	320	304	295	278	278
4	353	340	326	317	313
5	304	287	272	268	260
6	371	363	345	336	329
7	313	306	295	252	260
8	481	447	433	382	370
9	335	321	301	295	288
10	320	308	294	280	274

4.1.1.5 Medida de rangos y medias de agua purificada tipo II. Para realizar los gráficos de control se hace necesario la medición de la media y el rango, para así poder identificar la capacidad del proceso.

Tabla 18. Media y rango del Punto de muestreo de agua purificada tipo II

Día	MEDIA			RANGO		
	pH	Conductividad ($\mu S/cm$)	TOC	pH	Conductividad ($\mu S/cm$)	TOC
1	6,15	0,76	301,6	0,04	0,04	40
2	6,13	0,78	341,2	0,04	0,06	41
3	6,14	0,76	295	0,06	0,02	42
4	6,11	0,77	329,8	0,03	0,02	40
5	6,14	0,75	278,2	0,09	0,04	44
6	6,10	0,79	348,8	0,04	0,02	42
7	6,12	0,76	285,2	0,11	0,04	53
8	6,14	0,82	422,6	0,1	0,12	111
9	6,10	0,76	308	0,03	0,03	47
10	6,10	0,74	295,2	0,04	0,05	46

Tabla 19. Datos obtenidos del punto de agua Tipo II para gráficos de control, donde A_2 , es una constante para calcular los límites superior e inferior del grafico de control según el número de réplicas, para este caso fue igual a 5.

$$U.C.L_x = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R} \quad L.C.L_x = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R} \quad \text{Línea central} = \bar{\bar{X}} \quad A_2 = 0,570$$

	pH	Conductividad $\mu S/cm$	TOC (ppb)
GRAN MEDIA	6,13	0,77	305,48
GRAN RANGO	0,084	0,139	65,4
U.C.L.X Límite Superior	6,17688	0,81968	342,758
L.C.L.X Límite Inferior	6,08112	0,69257	257,162
Línea Central	6,129	0,7718	305,48

4.1.1.6 Capacidad del proceso de pH para agua Tipo I y Tipo II. Para calcular la capacidad del proceso se tomaron 5 réplicas de pH durante 10 días a la misma hora, las cuales fueron representadas con el fin de conocer si el proceso de producción de agua tipo I se encuentra bajo control estadístico.

Ecuación 3. Límite superior e inferior para el grafico de control estadístico

$$U.C.L_x = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$$

$$L.C.L_x = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$$

$$\text{Línea central} = \bar{\bar{X}}$$

Donde:

A_2 = Constante tomada de la gráfica de control estadístico (Ver anexo 2)

R = Gran Rango

\bar{X} = Gran media

$$\hat{\mu} = \bar{\bar{X}}$$

$$\hat{\sigma} = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2$$

$$\bar{X} - t_{n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + t_{n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

4.1.1.7 Nivel de confianza para pH agua tipo I. Para verificar el nivel de confianza de la muestra, se utilizó un valor constante obtenido de la tabla t-student (Ver Anexo 2, tabla 2)

Para el intervalo en el cual se encuentra μ (media) se inició con un nivel del 95% de confianza para la producción de agua tipo I; la constante a utilizar de la tabla t-student es de 1,833 con esto se determinó el valor de μ y de varianza.

$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= 6,634 \\ \hat{\sigma} &= 0,148 \\ \sigma^2 = S^2 &= 0,008 \\ S &= 0,089\end{aligned}$$

Donde

t_{n-1} = es el valor crítico de la distribución t
n-1 = grados de libertad

$\alpha/2$ = área en la cola superior e inferior

$$6.582 \leq \mu \leq 6.685$$

Limites superior e inferior

$$\mu \pm 3\sigma$$

Sabiendo que el $\mu = 6,634$, se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% es posible deducir que el proceso se encuentra dentro de los límites de especificación superior e inferior para el pH del agua purificada producida en Tecmol farmacéutica S.A.S.

4.1.1.8 Nivel de confianza para pH agua tipo II. Para verificar el nivel de confianza de la muestra, se utilizó un valor constante obtenido de la tabla t-student (Tabla 2, Ver Anexo 2)

Para el intervalo de μ se inició con un nivel del 95% de confianza para la producción de agua tipo II; la constante a utilizar de la tabla t-student es de 1,833 con esto se determinó el valor de μ y de varianza.

$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= 6,12 \\ \hat{\sigma} &= 0,178 \\ \sigma^2 = S^2 &= 0.031 \\ S &= 0,18\end{aligned}$$

$$6.0156 \leq \mu \leq 6.2243$$

Sabiendo que el $\mu = 6,634$, se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% es posible deducir que el proceso se encuentra dentro de los límites de especificación superior e inferior para el pH del agua purificada producida en Tecmol farmacéutica S.A.S.

4.1.1.9 Gráficos de control estadístico de pH para agua purificada de Tecmol Farmacéutica. Para calcular la capacidad del proceso se tomaron 5 réplicas de pH durante 10 días a la misma hora, las cuales fueron representadas con el fin de conocer si el proceso de producción de agua tipo II respecto al pH se encuentra bajo control estadístico.

Grafico 1. Control de pH de agua ultra pura tipo II donde LCL corresponde a la línea central inferior, UCL línea superior y LC línea central

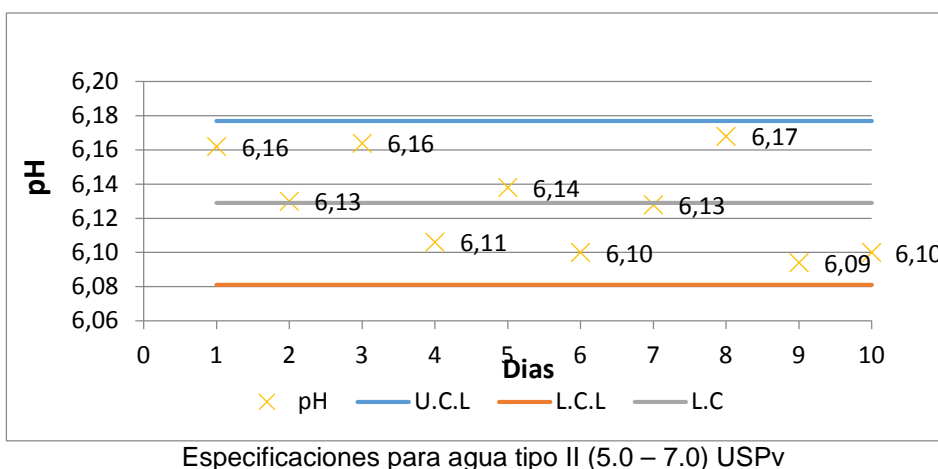
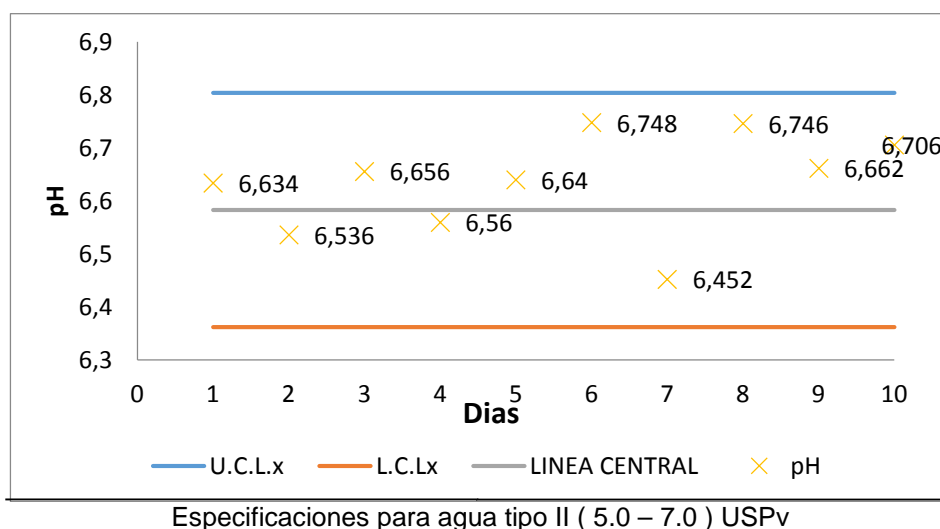


Grafico 2. Control de pH de agua ultra pura tipo I, donde LCL corresponde a la línea central inferior, UCL línea superior y LC línea central.



Conclusión. Según lo indicado en las gráficas 1 y 2, el proceso se encuentra controlado debido a que todos los puntos de la gráfica se encuentran dentro de los límites de control, distribuidos de manera aleatoria respecto a la media.

4.1.1.10 Nivel de confianza para conductividad agua tipo I. Para verificar el nivel de confianza de la muestra, se utilizó un valor constante obtenido de la tabla t-student (Ver Tabla 2 , Anexo 2).

Para el intervalo en el cual se encuentra μ se contará con un nivel del 95% de confianza de que el proceso se encuentra en condiciones adecuadas; la constante a utilizar de la tabla t-student es de 1,833 con esto determinaremos el valor de μ y de varianza, y podremos conocer si el proceso se encuentra dentro del 95% de confianza para la producción de agua tipo I.

$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= 0,433 \\ \hat{\sigma} &= 0,070 \\ \sigma^2 = S^2 &= 0,004 \\ S &= 0,070 \\ 0,392 \leq \mu &\leq 0,474\end{aligned}$$

Sabiendo que el $\mu = 0,433$, se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% es posible deducir que el proceso se encuentra dentro de los límites de especificación superior e inferior para la conductividad del agua purificada producida en Tecmol farmacéutica S.A.S.

4.1.1.11 Nivel de confianza para conductividad agua tipo II . Para verificar el nivel de confianza de la muestra, se utilizó un valor constante obtenido de la tabla t-student de 1,833 para un nivel de confianza del 95 % (Ver Tabla 2, Anexo 2).

Para el intervalo en el cual se encuentra μ se contará con un nivel del 95% de confianza de que el proceso se encuentra en condiciones adecuadas; la constante a utilizar de la tabla t-student es de 1,833 con esto determinaremos el valor de μ y de varianza, y podremos conocer si el proceso se encuentra dentro del 95% de confianza para la producción de agua tipo I.

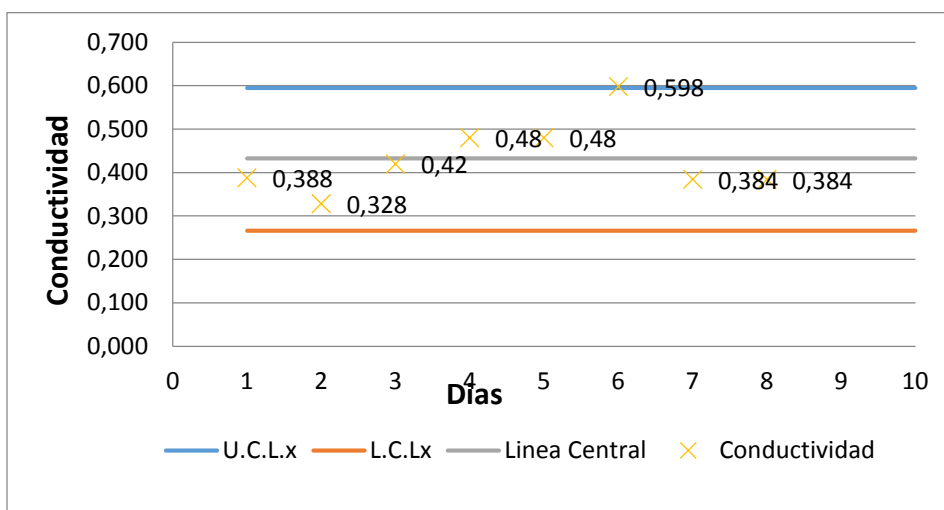
$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= 0,77 \\ \hat{\sigma} &= 0.189 \\ \sigma^2 = S^2 &= 0.035 \\ S &= 0.0005 \\ 0.6573 \leq \mu &\leq 0.88266\end{aligned}$$

Sabiendo que el $\mu = 0.77$, se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% es posible deducir que el proceso se encuentra dentro de los límites de especificación

superior e inferior para la conductividad del agua purificada tipo II producida en Tecmol farmacéutica S.A.S.

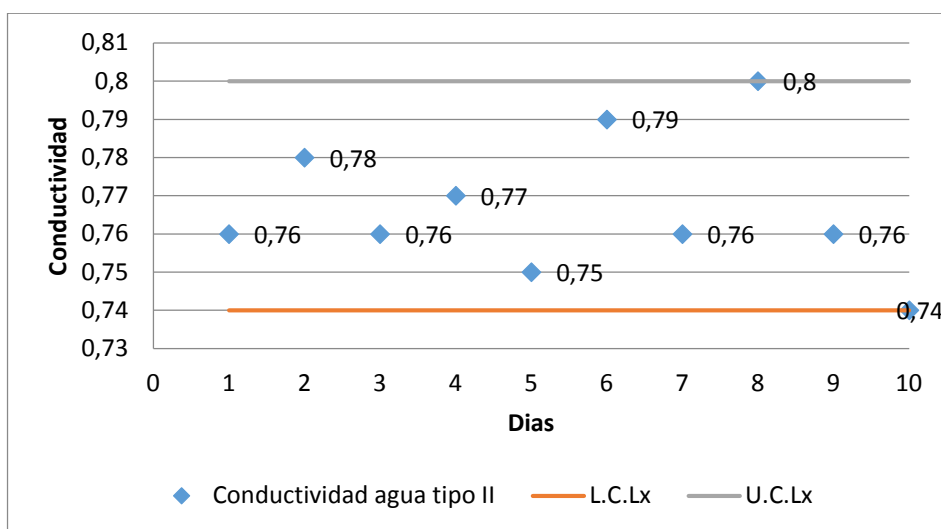
4.1.1.12 Gráficos de control estadístico para la conductividad de agua purificada Tecmol farmacéutica S.A.S. Se ha obtenido una gráfica de conductividad de 5 muestras de agua tipo I y tipo II registradas diariamente por un periodo de 10 días, que se muestra a continuación:

Grafico 3. Gráfico de control de conductividad de agua ultra pura tipo I



Especificaciones para agua tipo I (≤ 1.0) USPv

Grafico 4. Control de conductividad de agua ultra pura tipo II



Especificaciones para agua tipo II ($\leq 1.3 \mu S/cm$) USPv

Conclusión. Según lo indicado en las gráficas 3 y 4, el proceso se encuentra controlado debido a que todos los puntos de la gráfica se encuentran dentro de los dos límites de control para la conductividad de agua purificada.

4.1.1.13 Nivel de confianza para TOC agua tipo I. Para verificar el nivel de confianza de la muestra, se utilizó un valor constante obtenido de la tabla t-student (Ver Tabla 2 , Anexo 2)

Para el intervalo en el cual se encuentra μ el nivel de confianza escogido es del 95% de confianza de que el proceso se encuentra en condiciones adecuadas; la constante a utilizar de la tabla t-student es de 1,833 con esto se determinará el valor de μ y de varianza, y podremos conocer si el proceso se encuentra dentro del 95% de confianza para la producción de agua tipo I.

Resultado parámetros para nivel de confianza de TOC agua tipo I

$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= 198,5 \\ \hat{\sigma} &= 68.4511 \\ \sigma^2 = S^2 &= 4685.55 \\ S &= 68,45 \\ 158,82 &\leq \mu \leq 238,17\end{aligned}$$

Sabiendo que el $\mu = 198.5$, se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% es posible deducir que el proceso se encuentra dentro de los límites de especificación superior e inferior para el TOC del agua purificada producida en Tecmol farmacéutica S.A.S.

4.1.1.14 Nivel de confianza para TOC agua tipo II. Para verificar el nivel de confianza de la muestra, se utilizó un valor constante obtenido de la tabla t-student de 1,833 para un nivel de confianza del 95 % (Ver Tabla 2, Anexo 2).

Para el intervalo en el cual se encuentra μ se contará con un nivel del 95% de confianza de que el proceso se encuentra en condiciones adecuadas; la constante a utilizar de la tabla t-student es de 1,833 con esto determinaremos el valor de μ y de varianza, y podremos conocer si el proceso se encuentra dentro del 95% de confianza para la producción de agua tipo I.

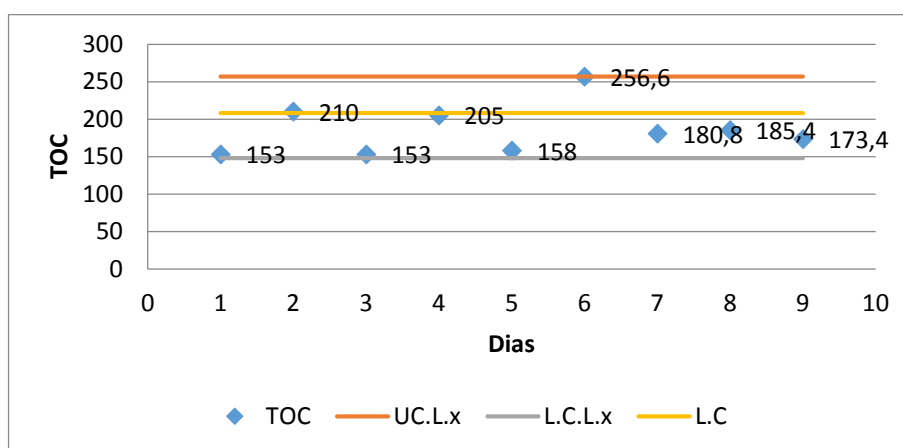
$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= 305,48 \\ \hat{\sigma} &= 131.3327 \\ \sigma^2 = S^2 &= 17248.29 \\ S &= 131.3 \\ 229.3725 &\leq \mu \leq 381.5874\end{aligned}$$

Sabiendo que el $\mu = 305.48$, se encuentra dentro del intervalo de confianza del 95% es posible deducir que el proceso se encuentra dentro de los límites de

especificación superior e inferior para la conductividad del agua purificada producida en Tecmol farmacéutica S.A.S.

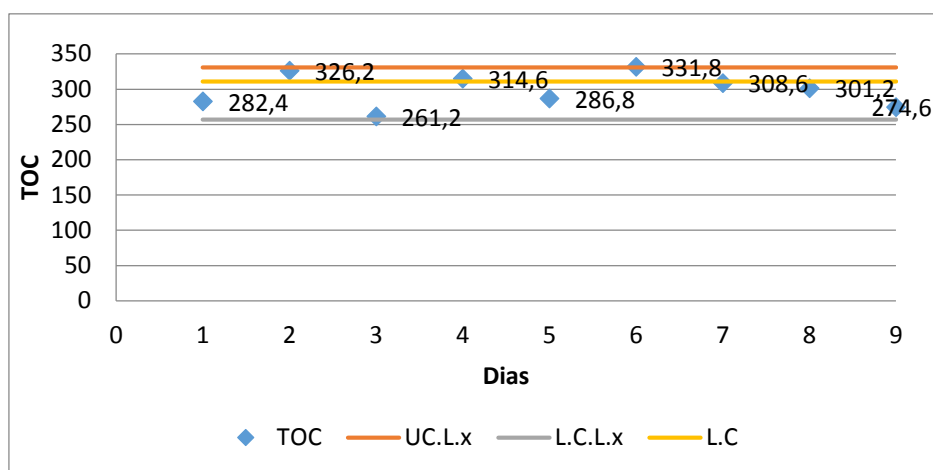
4.1.1.15 Gráficos de control estadístico para la conductividad de agua purificada Tecmol farmacéutica S.A.S. Se ha obtenido una gráfica de TOC de 5 muestras de agua tipo I y tipo II registradas diariamente por un periodo de 10 días, que se muestra a continuación:

Grafico 5. Grafico de control de TOC de agua ultra pura tipo I



Especificación para agua tipo I (< 500 ppb) USPv

Grafico 6. Grafico de control de TOC de agua ultra pura tipo II



Especificación para agua tipo II (< 500 ppb) USP v

Conclusión. Debido a que uno de los puntos se encuentra fuera de los límites de control lo cual indica la presencia un factor externo que influye gradualmente en el proceso, en este caso la posible causa es la sanitización del sistema, la cual generó el aumento de carbonos en el agua y por tanto el aumento significativo de TOC, se recurre a eliminar este punto ya que afecta la desviación del proceso. La sanitizacion

es realizada con el fin de realizar control microbiológico, sin embargo, la amplitud del proceso indica que este puede cumplir la tolerancia demarcada por las especificaciones USP 39- NF 34.

Al comparar las gráficas de pH, conductividad y TOC se evidencia la disminución en el agua tipo I con respecto al tipo II, debido a que el agua tipo II es tratada en el equipo AquaMax Ultra370 donde se hace el intercambio iónico y la ultra filtración, para obtener agua tipo I; al retirar los iones CaO_3 , el agua tipo I disminuye su valor de pH ya que este ion aporta basicidad al agua; al retirar los iones del agua la conductividad también disminuye, ya que son los iones presentes en el agua los que conducen la electricidad, por último el TOC también refleja una disminución por la remoción iones y partículas que aportan carbono. Estos gráficos sirven como herramienta para el monitoreo del desempeño del equipo.

4.1.1.16 Precisión del Proceso. Los métodos para determinar la repetibilidad de las mediciones están basados en la evaluación estadística de las dispersiones de los resultados, ya que estudia la variabilidad del método efectuado en una serie de análisis sobre la misma muestra en las mismas condiciones operativas, con los mismos aparatos, en un mismo laboratorio y en un periodo de tiempo corto.

Tabla 20. Resultados de desviación estándar para agua tipo I y tipo II de fase de liberación

	Agua tipo II			Agua tipo I		
	pH	Conductividad	TOC	pH	Conductividad	TOC
Promedio	6,129	0,771	298,6	6,634	0,433	186,9
Desviación Estándar	0,030	0,022	21,850	0,090	0,074	20,620
Rango	0,40	25,5	0,41	8,00	0,21	23,2
%	0,48	2,85	7,32	1,36	17,09	11,03

Conclusión. Los resultados obtenidos para el caso del TOC son muy dispersos indicando que los datos se encuentran alejados de la media y la presencia de valores extremos en la forma de la distribución, sin embargo, siempre se encuentran dentro de las especificaciones farmacopeicas USP 39.

Tabla 21. Resultados de desviación estándar para agua tipo I y tipo II de fase I

Agua tipo II				Agua tipo I		
	pH	Conductividad	TOC	pH	Conductividad	TOC
Promedio	6,208	0,782	265,2	6,686	0,543	241,6
Desviación Estándar	0,239	0,131	93,906	0,219	0,183	107,186
Rango	0,69	0,39	285	0,53	0,64	299
%	3,85	16,75	35,41	3,28	33,70	44,37

Tabla 22. Resultados de desviación estándar para agua tipo I y tipo II de fase II

Agua tipo II				Agua tipo I		
	pH	Conductividad	TOC	pH	Conductividad	TOC
Promedio	6,243	0,745	192	6,77	0,63	189,5
Desviación Estándar	0,167	0,080	39,749	0,108	0,161	42,178
Rango	0,40	0,14	78	0,24	0,29	93
%	2,67	10,74	20,70	1,60	25,55	22,26

Ecuación 2. Ecuación de Grubbs

$$\frac{|X_0 - \bar{X}|}{S}$$

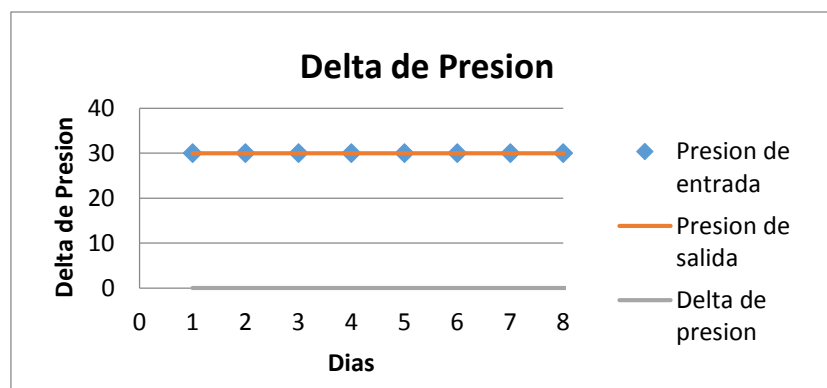
Se aplica la ecuación de Grubbs, para confirmar la eliminación de un valor atípico, que aunque cumple con la especificación es distante de los demás valores. Cuando $T > 1,99$ se elimina el valor atípico.

Conclusión: La desviación estándar es un indicativo de la dispersión que se tiene de los datos respecto a la media; entre más pequeña sea la media de la desviación mayor homogeneidad representan los datos tomados al promedio (media). En el caso de la fase de liberación para la conductividad y el pH, se obtuvo resultados mínimos de desviación, sin embargo, la desviación para TOC fue alta respecto a las otras en la fase I, esto concluye que los valores de las medias se alejan respecto al promedio obtenido.

4.1.2 Fase 1. Análisis Físicoquímicos

4.1.2.1 Retención de sólidos por parte del sistema de pre filtros. En la Gráfica 7 se observa que durante el desarrollo de la primera fase no hay saturación de los filtros debido a que el cambio de presión es cero.

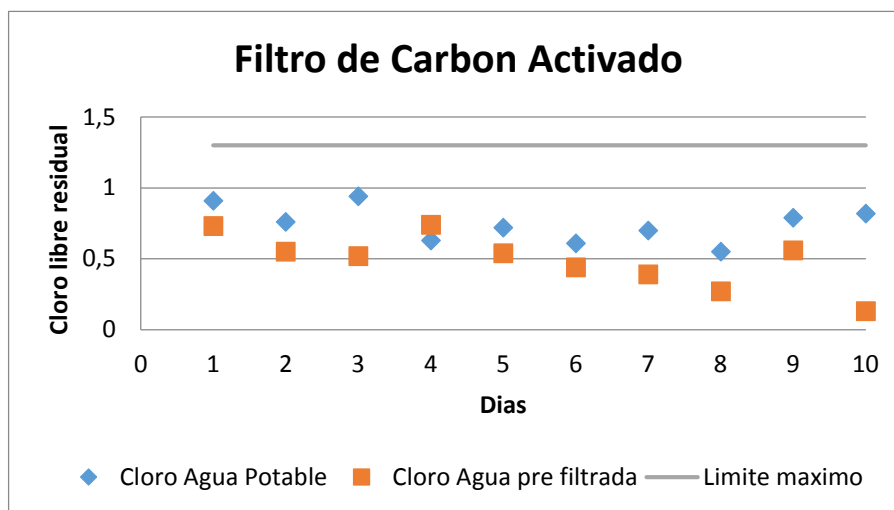
Grafico 7. Delta de Presión de sistema de pre filtros



Especificación de delta de presión para manómetros de pre filtros (<10)

4.1.2.2 Retención de Cloro por parte del sistema de pre filtros. En la Grafica 8 se evidencia una notable disminución de Cloro libre generado por el sistema de pre filtros, la cual es óptima para ser ingresada al Equipo Basic 360 donde se encuentra ubicado el sistema de osmosis inversa. Aunque en el día cuatro, se presenta un valor atípico, pues a pesar de que cumple con la especificación el contenido de cloro es levemente mayor al del agua potable debido a que no se presentó flujo de agua a través de los pre filtros quedando retenida y arrastrando trazas presentes el filtro de carbón activado. Por lo que se sugiere dejar fluir el agua por lo menos 10 minutos para desechar el agua que quede acumulada en los pre filtros.

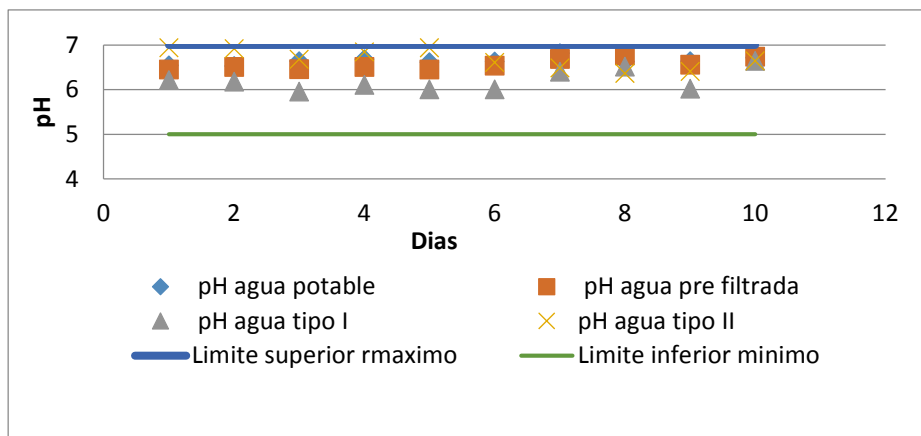
Grafico 8. Retención de Cloro del filtro de carbón activado



Especificación de Cloro para agua pre filtrada (< 1,0 ppm)

4.1.2.3 pH. En la Grafica 9 el resultado del pH se encuentra dentro de los límites de especificación USP y una notable disminución para el agua tipo I; aunque los cuatro tipos de aguas cumplen con la especificación para pH, una manera de verificar si se está haciendo el intercambio iónico en el equipo AquaMax Ultra370, es ver la disminución del pH pues los iones CaO_3 aportan un carácter básico al agua, al ser intercambiados por el equipo se debe presentar una disminución en el pH.

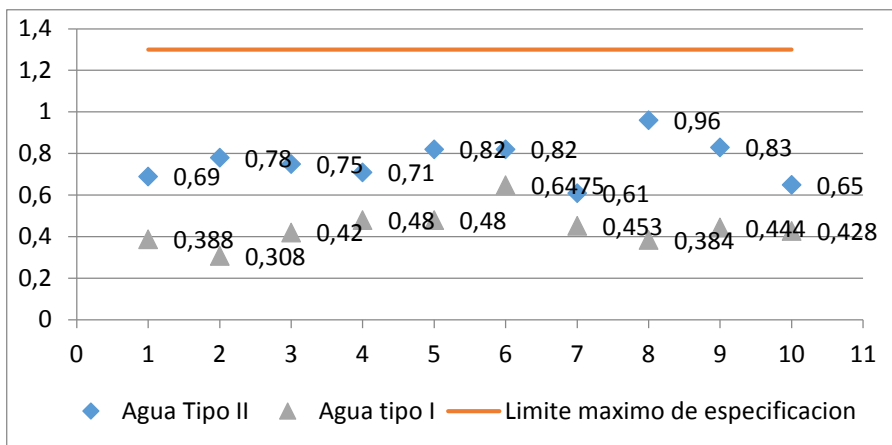
Grafico 9. pH Agua potable, pre-filtrada, tipo I y tipo II



Especificación de pH de agua tipo I y tipo II (5,0-7,0) USPv

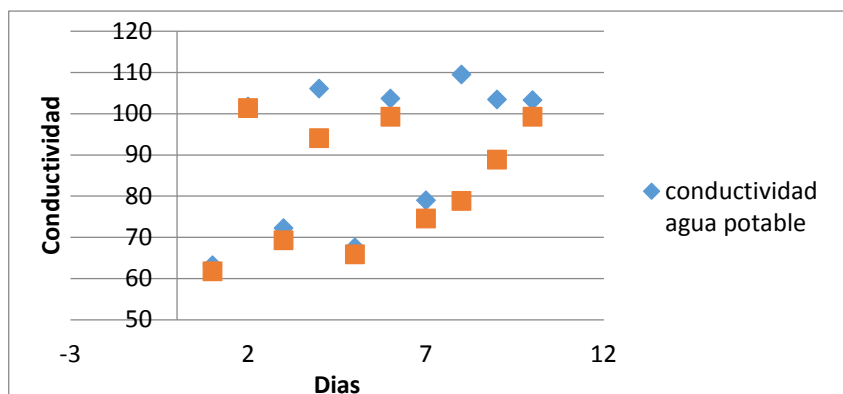
4.1.2.4 Conductividad. En la Grafica se puede observar una notable disminución de conductividad del agua tipo II y tipo I obtenido dentro de la especificación USP 34. Se espera que la conductividad del agua tipo I sea menor al agua tipo II debido al proceso de intercambio iónico al que se ha sometido.

Grafico 10. Conductividad fase 1.



Especificación de conductividad de agua tipo I y II ($< 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$) USPv

Grafico 11. Conductividad de agua potable y pre filtrada.

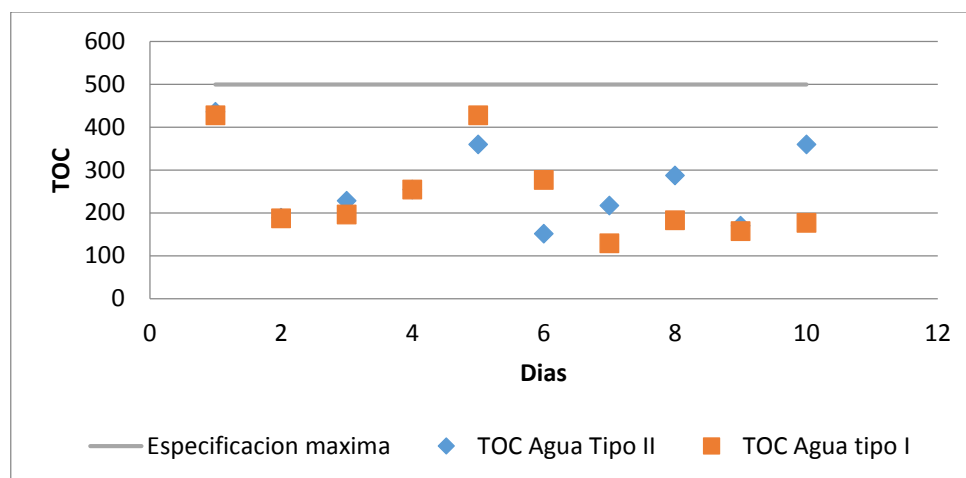


Especificación de conductividad de agua tipo potable y pre filtrada (< 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$).USPv

Al comparar el agua pre filtrada contra el agua potable se espera que la conductividad sea similar o levemente menor ya que los pre filtros ayudan a que el agua tenga una menor conductividad antes de entrar al equipo AquaMax Basic 360, donde se hace el proceso de osmosis inversa.

4.1.2.5 TOC. En la Grafica se puede observar el comportamiento del TOC del agua tipo II y tipo I durante la fase 1 cumpliendo dentro de la especificación USP 34.

Grafico 12. Retención de Cloro del filtro de carbón activado.



Especificación TOC agua tipo I y tipo II (<500 ppb)

4.1.2.6 Análisis Microbiológicos. En la tabla se observa la ausencia de Coliformes fecales, Coliformes totales, hongos y levaduras para los puntos 1 ,3 y 4 de la fase 1.

Tabla 23. Resultados microbiológicos Punto 1, punto 3 y punto 4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Coliformes Totales	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL
Coliformes fecales (<i>E. coli</i>)	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL
Hongos y Levaduras	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL

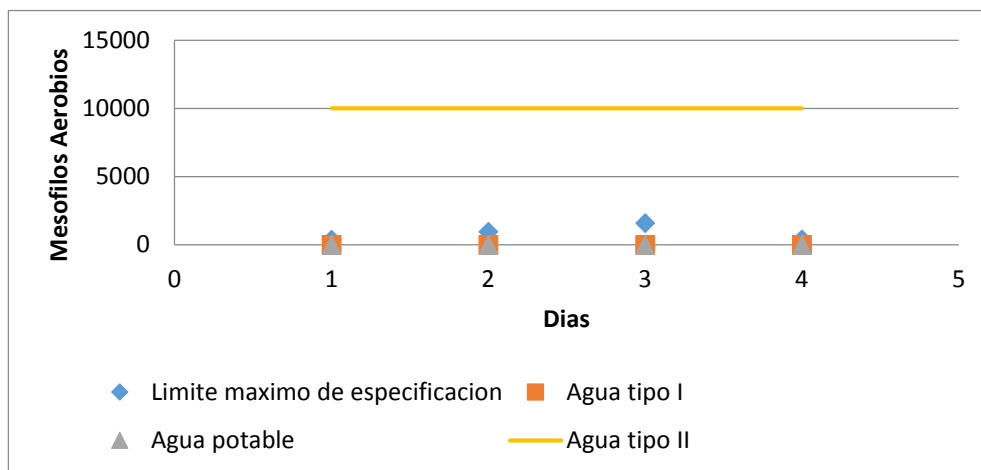
4.1.2.7 Pseudomonas Aeruginosa. En la Tabla 36 se evidencia que durante la fase 1 no se detectaron Pseudomonas Aeruginosa para los puntos de obtención de agua purificada, cumpliendo con las especificaciones USP 39 .

Tabla 24. Resultados microbiológicos punto 3 y punto 4 de Pseudomonas aeruginosa
Días

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pseudomonas Aeruginosa	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL	Ausente/100 mL

4.1.2.8 Mesófilos Aerobios. En el grafico se ve ausencia de mesofilos respecto al punto de agua potable y agua tipo I, sin embargo se ve crecimiento en el agua tipo II, esto es debido a que esta agua pasa a un tanque de almacenamiento el cual es susceptible de crecimiento microbiano de mesofilos por presencia del oxígeno.

Grafico 13. Mesófilos Aerobios.

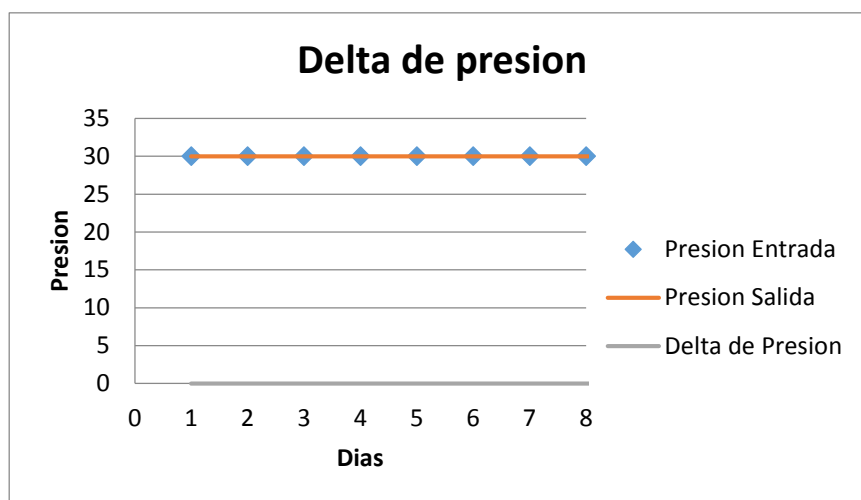


Especificaciones de UFC para agua tipo II y tipo I (≤ 10000 UFC/100mL) USPv

4.1.3 Fase 2. Análisis Fisicoquímicos. La fase 2 fue realizada una vez por semana durante 2 meses

4.1.3.1 Retención de sólidos por parte del sistema de pre filtros. En la Grafica al igual que en la fase de liberación es notable la correcta retención de sólidos debido a que el delta de presión de los filtros no varía.

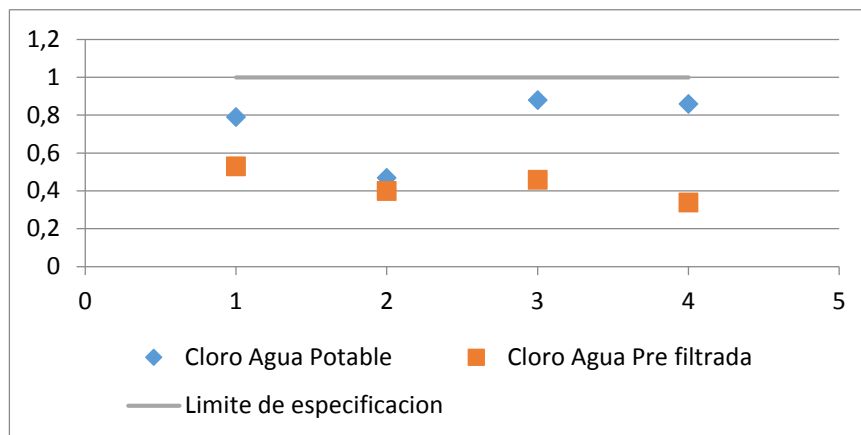
Grafico 14. Delta de Presión de sistema de pre filtros de fase 2.



Especificación de delta de Presión para manómetros de pre filtros (<10 psi)

4.1.3.2 Retención de Cloro por parte del sistema de pre filtros. En la Grafica 14 es evidenciada una notable disminución de Cloro para el agua pre filtrada al igual que en la fase 1.

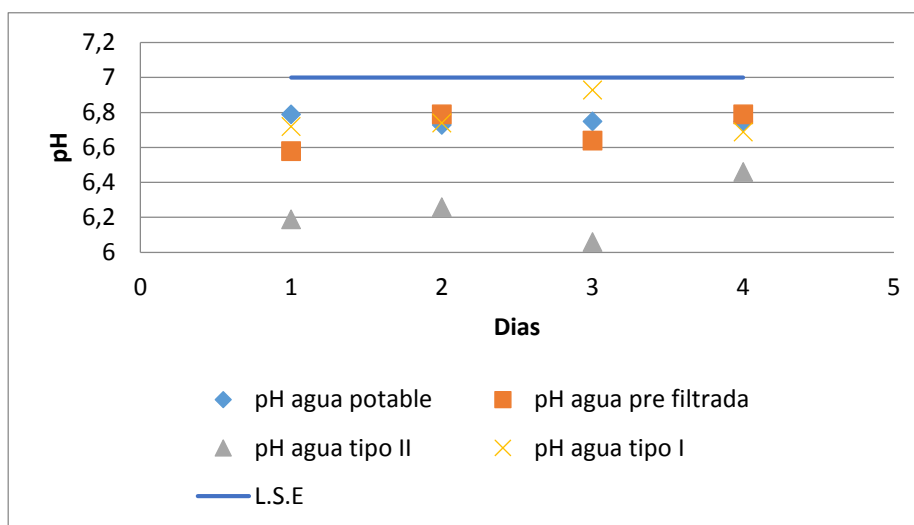
Grafico 15. Retención de Cloro del filtro de carbón activado.



Especificación de Cloro residual agua tipo I (<1 ppm) USP v

4.1.3.3 pH. Durante la fase 2 se aprecia el cumplimiento de pH obtenido dentro de la especificación USP y una notable disminución para el agua tipo I, al igual que en la fase 1, cuya ilustración se encuentra en la Grafica 15.

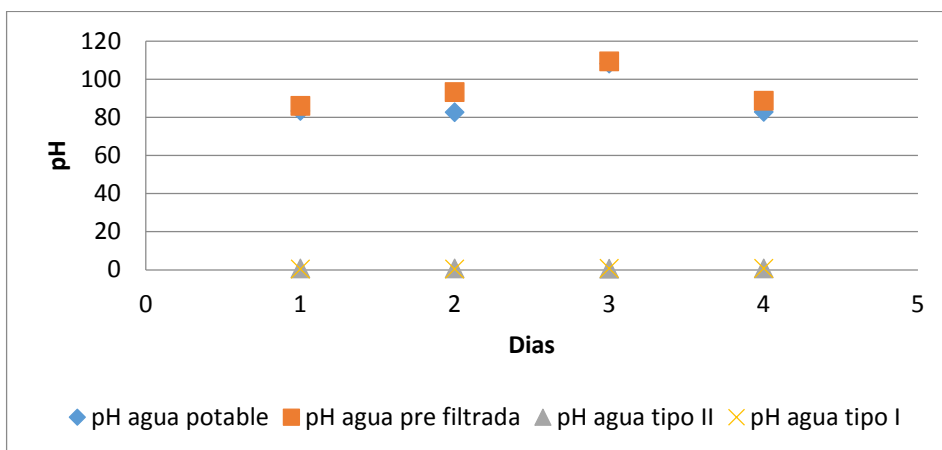
Grafico 16. pH fase 2.



Especificación de pH de agua tipo I (5,0 – 7,0) USPv

4.1.3.4 Conductividad. Durante la fase 2 se evidenció una notable disminución de conductividad del agua tipo II y tipo I obtenido dentro de la especificación USP 39 NF 34, como se observa en la gráfica 16.

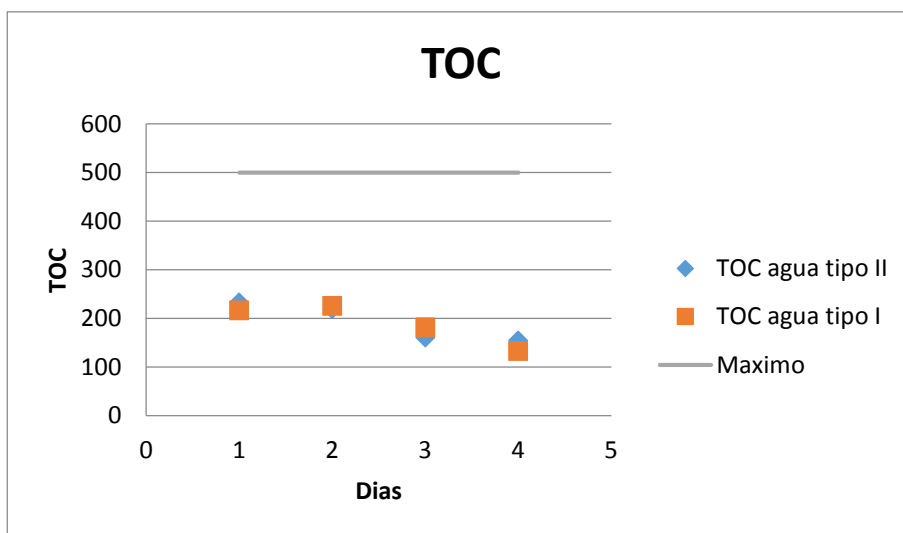
Grafico 17. Conductividad fase 2



Especificación de conductividad para agua tipo I y tipo II (< 1,3 mS/cm) USPv

4.1.3.5 TOC. En la Grafica 17 se observa el comportamiento del TOC del agua tipo II y tipo I durante la fase 2 , la cual se encuentra dentro del límite de especificación (<500 ppb) USP 39 NF34.

Grafico 18. Comportamiento de TOC fase 2



Especificación de TOC para agua tipo I y Tipo II (< 500 ppb) USPv

4.1.4 Análisis microbiológicos. A continuación, se observan los resultados microbiológicos obtenidos en la fase 2.

4.1.4.1 Coliformes fecales, Coliformes totales, hongos y levaduras. En la tabla se observa la ausencia de Coliformes fecales, Coliformes totales, hongos y levaduras para los puntos 1, 3 y 4 de la fase 2.

Tabla 25. Resultados microbiológicos punto 1, punto 3 y punto 4

	1	2	3	4
Coliformes Totales	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL
Coliformes fecales (<i>E. coli</i>)	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL
Hongos y Levaduras	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL	0 UFC/100 mL

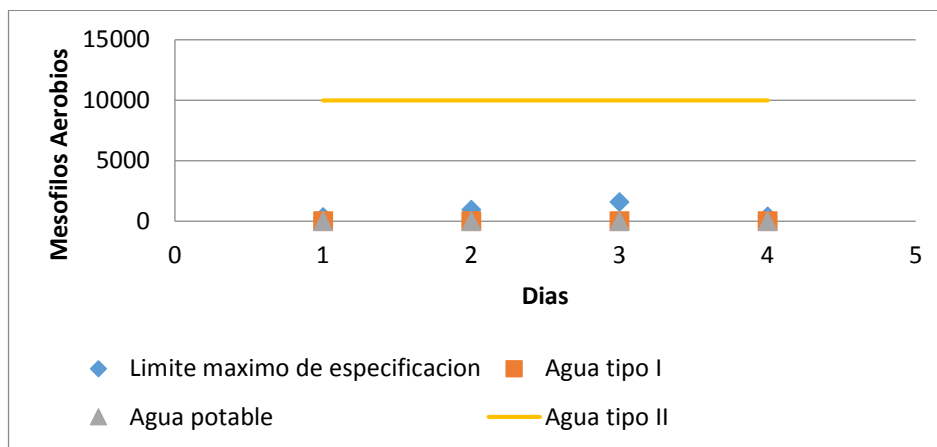
4.1.4.2 Pseudomonas Aeruginosa. En la Tabla 38 no fueron detectadas Pseudomonas Aeruginosa cumpliendo con las especificaciones USP 39 NF34.

Tabla 26. Resultados microbiológicos punto 3 y punto 4 de Pseudomonas

aeruginosa Fase 2.				
DIAS	1	2	3	4
Pseudomonas Aeruginosa	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL	Ausentes/100 mL

4.1.4.3 Mesófilos Aerobios. En el grafico 18 se ve ausencia de Mesófilos respecto al punto de agua potable, sin embargo, es observado crecimiento en el agua tipo II y agua tipo I, sin embargo, se encuentran dentro de las especificaciones de la USP 39.

Grafico 19. Aerobios Mesófilos



Especificaciones de UFC para agua tipo II y tipo I (≤ 10000 UFC/100mL)

De acuerdo a lo observado en las gráficas anteriores se determina que el sistema para obtener agua purificada tipo I es adecuado y se encuentra controlado, el agua entregada cumple con las especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas, para el uso farmacéutico indicadas en la farmacopea USP NF39, por ende, puede ser usada como reactivo en análisis, servir de agua de suministro a los equipos HPLC y como contra muestra para los análisis que se realizan a terceros de aguas de uso farmacéutico.

5. DOCUMENTACION DE LA VALIDACION

Siguiendo los lineamientos del sistema de gestión de la calidad ISO-9001, las actividades desarrolladas en el sector de la industria farmacéutica se deben documentar con el fin de lograr evidenciar y facilitar la comunicación entre las distintas áreas de la empresa y controles o auditorias por parte de organismos externos como internos.

La documentación es generada de acuerdo al desarrollo de cada etapa de la validación. A continuación, se describe a modo general el contenido de cada uno de los documentos generados en la validación.

5.1 PROTOCOLOS

Son documentos describen el procedimiento a seguir de las pruebas que se van a realizar y los criterios de aceptación que permiten concluir si dichas pruebas cumplen o no.

5.1.1 Protocolo de calificación de instalación.

- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidades de las áreas involucradas.
- Descripción del sistema
- Verificación de instalación
- Reportes de no conformidades
- Recalificaciones
- Revisión y aprobación del protocolo.

5.1.2 Protocolo calificación de Diseño.

- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidades de las áreas involucradas.
- Especificaciones y criterios de aceptación.

5.1.3 Protocolo calificación de Operación.

- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidades de las áreas involucradas
- Instrucciones y Criterios de aceptación.
- Puntos Críticos del sistema

5.1.4 Protocolo calificación de Desempeño

- Definiciones y generalidades de la calificación
- Alcance

- Responsabilidad
- Descripción de los análisis
- Criterios de aceptación y equipos involucrados en la medición
- Plan de muestreo: puntos de muestreo, número de muestras, frecuencia, etc.
- Tratamiento de los datos obtenidos: métodos estadísticos.
- Revisión y aprobación del protocolo.

5.2 INFORMES

Son los resultados de la realización de las actividades de la validación descritas previamente en los protocolos, en ellos se resumen los resultados obtenidos y se discuten para concluir si se cumple con los criterios de aceptación preestablecidos.

En caso de observaciones inesperadas, no conformidades, sugerencias o cualquier otra información de validez, se debe hacer mención de las mismas en el informe.

Por último, son revisados por el jefe del departamento y aprobados por el director de la empresa como en los demás documentos.

6. CONCLUSIONES

- Se realizó el diagnóstico del sistema de obtención de agua purificada en Tecmol Farmacéutica S.A.S, con el cual se identificó el procedimiento que se debe llevar a cabo para la correcta operación del sistema, los equipos involucrados y el estado actual de los mismos, puntos críticos adicionalmente se incluyen las acciones correctivas a realizar para que el sistema cumpla en todos los aspectos y especificaciones de operación, instalación y diseño exigidos por las autoridades de vigilancia y control (INVIMA) de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Se encontraron tres parámetros pertinentes a la validación, los cuales son repetibilidad encontrada mediante la precisión del sistema, exactitud y capacidad del proceso, respecto al estudio de capacidad de proceso se realizó para los siguientes requerimientos; TOC, pH y conductividad cuyos valores fueron representativos para identificar el grado de confianza de los valores obtenidos, se concluye que se encuentran distribuidos dentro de un nivel de confianza del 95%, los resultados de cada muestra se encuentran dentro de los límites de control, no obstante llama la atención el aumento de la variabilidad de las muestras de TOC lo que sugiere mantener un estrecho control sobre el proceso productivo para evitar que éste salga de los límites.
- La documentación donde se evidencia la validación del sistema, esta soportada por los protocolos de cada calificación, el procedimiento operativo estándar del equipo purificados de agua Aquamax Basic360 y la revisión de los instructivos de los equipos que conforman el sistema; todo esto con el fin de dar trazabilidad a la documentación del departamento de fisicoquímico para futuras modificaciones del sistema, mantenimiento a los equipos y futuras revalidaciones para mantener el monitoreo y la calidad del agua purificada tipo I y II.

7. RECOMENDACIONES

- El desarrollo de la validación del sistema de purificación de agua de Tecmol Farmacéutica S.A.S demuestra que la producción de agua Tipo I y Tipo II es confiable y cuya calidad se encuentra dentro de los límites de especificación farmacopeicos, sin embargo, se recomienda la correcta sanitización del tanque de almacenamiento de agua tipo II, ya que se ve expuesto al crecimiento de mesófilos y la realización del mantenimiento preventivo según cronograma del proveedor
- Se recomienda realizar cambio de pre filtros cada 3 meses para evitar saturación de los filtros internos de los equipos de purificación de agua AquaMAX Basic 360 y AquaMAS Ultra 370.
- Es importante hacer Sanitización dos veces por semana al tanque donde es almacenada el agua purificada tipo II esto con el fin de desinfectar el tanque para evitar la presencia de microorganismos y mantener la calidad del sistema actual de obtención de agua purificada en Tecmol farmacéutica S.A.S.
- Revalidar el sistema en los siguientes casos: cambio de pre-filtros, cambio filtros internos de los equipos, modificación de la ubicación de los equipos o transcurrido más de un año.
- Capacitaciones al departamento de fisicoquímico para realizar un correcto uso del sistema, lograr identificar cuando el sistema opera anormalmente para dar aviso oportunamente.
- Se recomienda implementar un almacenamiento para el agua que es rechazada en el proceso de osmosis inversa que realiza el equipo Basic 360, ya que el porcentaje es mayor al 50%, siendo útil para otras actividades o ser recirculada y tratada.
- Contemplar la posibilidad de un cambio en el orden de los prefiltros ubicados antes de la entrada al equipo AquaMax Basic 360, por un arreglo en donde el primer filtro sea el carbón activado seguido de los filtros de 10 μ 5 μ y 1 μ ; debido a que el carbón activado desprende pequeñas partículas que podrían sobre cargar el pre-filtro de 5 μ .

BIBLIOGRAFIA

ALVARADO, Lisandro. Índice de Capacidad. Ingeniería de Producción. 2012. Universidad Centroccidental. En Línea. Tomado de: [<https://es.slideshare.net/Roxanamms/unidad-2-indices-de-capacidad>]

AREVALO, Angel Francisco. Capacidad de los procesos industriales: Métodos estadísticos exigidos por las normas ISO 9000. Caracas, 1998. Universidad Católica Andres Bello.

ASTM D1193. Sociedad Americana de Pruebas y Materiales. Especificaciones estándar para el Agua de calidad de reactivo.2011

COLOMBIA. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Decreto 1575(15, mayo, 2007). Por el cual se establece el sistema para la protección y control de la calidad del agua para el consumo humano. Bogotá: El Ministerio, 2007
DOUGLAS C. Montgomery. Control estadístico de la calidad. Editorial Iberoamérica, 1991

DIAZ DE ARMAS, Miriam. Validación de técnicas analíticas utilizadas en el control de la calidad. Rev Cubana Farm 1998. Pag106-12. En línea . Tomado de: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol32_2_98/far05298.htm]

FALCAO ROJAS, Arturo. Control estadístico de proceso. Madrid. 2006. Universidad Pontificia ICAI

FDA. US Departament of health and human services. Guidance for industry bioanalytical Methods, validation for human studies. Pag.12, 1998

HERNANDEZ GARZA, Macario. Sistemas de Optimización y Estadística. 2008. [En Línea]. Tomado el 24 de marzo de 2017 [<https://optyestadistica.wordpress.com/2008/08/27/tabla-de-constantes-para-graficos-de-control/>]

ISO 3696 .Water for analytical laboratory use -- Specification and test methods.1987.Ed.1.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA. Aspectos generales sobre la validación de métodos.2010.Santiago de Chile.

INILAB. Wasserlab Sistemas de Purificación de Agua. Madrid, España.2016

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TECNICAS Y CERTIFICACION. Documentación. Presentación de tesis, trabajos de grado y otros trabajos de investigación. NTC 1486. Sexta actualización. Bogotá: El instituto, 2008, p. 1-38.

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TECNICAS Y CERTIFICACION. Referencias bibliográficas, contenido, forma y estructura. NTC 5613. Bogotá: El instituto, 2008, p. 1-38.

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TECNICAS Y CERTIFICACION. Referencias documentales para fuentes de informaciones electrónicas. NTC 4490. Bogotá: El instituto, 1998, p. 1-27.

LABORATORIOS CALIFORNIA S.A. Protocolo de calificación del sistema de agua para inyección (WFI) planta de inyectables. 2008. Bogotá, Colombia.

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL. Resolución Número 003619 de 2013 por el cual se expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad. Colombia. 2013

MOISA, Mario. Validación de procesos de fabricación en la industria farmacéutica. El Salvador.

RODRIGUEZ, Rebecca. Validación de procesos.[En Línea]. Tomado el 23 de marzo de 2017. Recuperado de: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturavalidacion-4_15038.pdf

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. CONVENTION USP 38 NF33.Farmacopea de los Estados Unidos de América, Washington: TheUnitedStatesPharmacopeial, 2015. Volumen No. 34

SECRETARIA DE SALUD. Manual de procedimientos Estandarizados para la Notificación Semanal de Casos Nuevos. [En Línea], Septiembre de 2012 [revisado 22 de Febrero de 2017]. Disponible en Internet: https://epidemiologiatlax.files.wordpress.com/2013/08/28_2012_manual_suive.pdf

SUAREZ, Raibel; AREVALO, Evelia; LINARES, Ledy; USTÁRIZ, Francisco; HERNÁNDEZ, Gladys .Validación de un método analítico para la determinación de magnesio eritrocitario. vol. 4, núm. 2, mayo-agosto, 2009, pp. 53-62. Mérida, Venezuela. Universidad de los Andes

Supplementary guidelines on good manufacturing practices: Validation. Fortieth report .World Healt Organization Geneva. Who technical report Series 937 Geneva 2006

Desarrollo y validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación de Warfarina Sódica en una preparación extemporánea. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 42 (1), Pág. 122-133, 2013

ANEXOS

ANEXO A

PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN

PROTOCOLO DE INSTALACION

1.1 Objetivo: El propósito de la calificación de la instalación es proveer la documentación necesaria para evidenciar que los componentes del sistema han sido correctamente entregados e instalados y que el sitio de instalación cumple con los requerimientos del proveedor. Antes de la instalación, hay que preparar los materiales requeridos por referencia al manual de instrucciones del usuario.

1.2 Alcance: El establecimiento de una función confiable del instrumento que deberá efectuarse en el momento de la instalación, modificación o cambio de ubicación.

1.3 Responsabilidades:

- La realización del protocolo es responsabilidad de las estudiantes que lleven a cargo la validación además de informar las conclusiones y recomendaciones necesarias.
- Es responsabilidad del área de Investigación y Desarrollo verificar la correcta instalación del equipo conforme al diseño del sistema de purificación y exigir al proveedor presentar el informe respectivo para demostrar la conformidad de los requerimientos de instalación.
- Es responsabilidad de Garantía de Calidad velar por el cumplimiento de los parámetros definidos y la custodia de la documentación referente a la validación.

1.4 Descripción del sistema:

INFORMACIÓN ESPECIFICA DEL EQUIPO			
NOMBRE:		LOCALIZACIÓN:	
MODELO:		CODIGO:	
SERIE:		FABRICANTE:	

1.5 Verificación de la instalación

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA/ EQUIPO QUE SE INSTALA:		
Actividad	Objetivo	Conformidad
Capacidad del sistema	Asegurar que el sistema es capaz de producir el volumen de agua que demanda el laboratorio	El sistema entrega el volumen de agua necesario para cubrir las actividades y análisis del laboratorio.
Identificación de los componentes	Los equipos que componen el sistema deben estar identificados y verificar su correcta instalación.	La identificación y verificación cumple con las especificaciones del proveedor.
Materiales de los componentes	Los materiales de los equipos deben ser aptos para el tratamiento del agua	El material del equipo es el descrito por el fabricante.
Verificación de conexiones	Verificar el estado de conexiones eléctricas, suministro de agua y entre equipos	Todos los tipos de conexiones deben ser seguras y sin existencia de fugas.
Verificación de rotulados	Rotulación de los componentes del sistema.	Cada componente del sistema debe estar rotulado.
Documentación	Verificar la ubicación de la documentación correspondiente, que sea completa y clara para su uso	Debe estar identificada la ubicación de la información siendo clara y funcional.
Mantenimiento preventivo	Confirmar que cada componente del sistema se le realiza mantenimiento preventivo	Cada equipo debe tener al día el mantenimiento preventivo.
Instrumentos de medición y control	Relacionar todos los instrumentos de control, medición, para verificar que han sido calibrados y verificados.	Los instrumentos mencionados cuentan con control y calibración.

1.5.1 Reporte de no conformidades o acciones correctivas

Se debe reportar cualquier variación que se encuentre durante la calificación de instalación, aplicando las acciones correctivas o preventivas necesarias.

1.5.2 Recalificación

El sistema de tratamiento de agua purificada debe ser recalificado en caso de ser realizados cambios mayores en el sistema (sistema de pre filtros, equipo de osmosis inversa, equipo de intercambio iónico, etc.) o el sitio de instalación hecha desde un comienzo

PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DISEÑO

1.1 Objetivo: El propósito de la calificación del diseño es proveer la documentación necesaria para evidenciar que las especificaciones funcionales y operativas del instrumento y los criterios de selección del proveedor son adecuados para el uso al que están destinados y que garantiza un equipo confiable.

1.2 Alcance: El establecimiento de una función confiable del instrumento que deberá efectuarse en el momento de solicitar la compra de un nuevo equipo para el laboratorio

1.3 Responsabilidades:

- La realización del protocolo es responsabilidad de las estudiantes que lleven a cargo la validación además de informar las conclusiones y recomendaciones necesarias.
- Es responsabilidad del área de Investigación y Desarrollo verificar el correcto diseño del equipo de purificación y exigir al proveedor presentar el informe respectivo para demostrar la conformidad de los requerimientos de diseño.
- Es responsabilidad de Garantía de Calidad velar por el cumplimiento de los parámetros definidos y la custodia de la documentación referente a la validación.

1.4 Información específica del equipo

INFORMACIÓN ESPECIFICA DEL EQUIPO			
NOMBRE:		FABRICANTE:	
MODELO:		RESPONSABILIDAD:	

1.4.1 Especificaciones

ESPECIFICACIONES	
REQUERIMIENTOS DE USUARIO (RE)	CRITEROS DE ACEPTACIÓN
TIPO DE MATERIAL	El sistema está diseñado de acuerdo al tipo de material especificado por el proveedor
ACABADOS	El sistema se encuentra diseñado con los respectivos acabados y accesorios
CAPACIDAD / VELOCIDAD	Verificar la capacidad del proceso
REQUERIMIENTOS DE INSTALACIÓN	El sistema de purificación de agua se encuentra diseñado con todos los requerimientos de instalación necesarios
REQUERIMIENTOS DE SEGURIDAD	El sistema se encuentra diseñado con los requisitos de seguridad recomendados por el proveedor
CALIFICACIÓN DEL FABRICANTE Y/O DEL PROVEEDOR	El proveedor hace la respectiva calificación del diseño del equipo
ESPECIFICACIONES TECNICAS Y FUNCIONALES DEL EQUIPO ET / EF	DESCRIPCIÓN
PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO	
DOCUMENTO DE DESCRIPCIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS CON DATOS TÉCNICOS	
DOCUMENTO DE ESPECIFICACIONES FUNCIONALES DEL EQUIPO	
SECUENCIA DEL PROCESO	

PROTOCOLO DE CALIFICACION DE OPERACIÓN

1. DEFINICIONES

- 1.1 PRECISION:** Proximidad del acuerdo entre las indicaciones o los valores medidos obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, o de objetos similares, bajo condiciones especificadas.
- 1.2 PURIFICACION DE AGUA:** Proceso de remoción de contaminantes químicos y/o biológicos, en forma líquida, solida suspendida o gaseosa de agua contaminada con el fin de cumplir alguna especificación
- 1.3 OSMOSIS REVERSA:** Me todo de separación liquido-liquido, en el cual, mediante la aplicación de presión a través de una membrana se obtiene el movimiento selectivo de un solvente en contra de su diferencia de presión osmótica.

2. INTRODUCCION

2.1 PROPOSITO DE LA CALIFICACION OPERACIONAL (OQ)

El propósito de la calificación operacional y verificación de rendimiento de un equipo de purificación de agua, es demostrar y documentar que el sistema en general se encuentra funcionando dentro de sus especificaciones operacionales, cumpliendo así con las regulaciones oficiales.

3. ALCANCE

La calificación operacional nombrado de ahora en adelante calificación OQ verifica los aspectos más importantes del desempeño instrumental del sistema, para ello utiliza técnicas de medida y verificación de funcionamiento descritos en este instructivo

4. RESPONSABILIDADES

- Grupo Alianza Estratégica GAE LTDA (GAE Ltda), cuenta con personal idóneo con el entrenamiento, experiencia y conocimiento necesarios para llevar a cabo las pruebas operacionales de este documento. Quienes serán responsables de documentar y evaluar de forma correcta los resultados obtenidos. La persona que realice las pruebas se denominará calificador, el cual diligenciará los datos correspondientes a la identificación del equipo, calificación, empresa, dirección, teléfono, No. De identificación interna y ubicación. Registrar marca y modelo de cada uno de los módulos y de cada uno de los equipos patrones y estándares utilizados además llenará completamente las tablas de resultados para cada una de las calificaciones, de acuerdo a las pruebas realizadas. El calificador no

dejará espacios en blanco, y utilizará N.A (No Aplica), cuando sea necesario. Si alguna de las pruebas falla, el calificador deberá reportar y plantear con el cliente acciones a tomar, estas irregularidades se registrarán en el espacio de observaciones incluido en el certificado de calificación.

- Es responsabilidad del área de Investigación y Desarrollo verificar la correcta operación del sistema , aprobar previamente este documento para afirmar que cumple con sus requerimientos técnicos y de calidad y garantizar las condiciones de ejecución de la calificación OQ, y en el momento de la entrega del documento con los resultados de las pruebas, leer y revisar los datos obtenidos y documentados en este protocolo, evaluando así la veracidad de estos resultados y dar su aprobación de conformidad de la calificación OQ a equipos de purificación de agua.
- Es responsabilidad de Garantía de Calidad velar por el cumplimiento de los parámetros definidos y la custodia de la documentación referente a la validación.

5. CRITERIOS DE ACEPTACION

El cliente puede definir los criterios de aceptación, de acuerdo con las necesidades de su proceso analítico, teniendo como base que el limite más exigente será los que indique el fabricante en sus protocolos propios de calificación y como límite típico los valores que indican las guías internacionales para este tipo de tecnología

6. PROCEDIMIENTO DE ACEPTACION

MODULO	PRUEBAS APLICADAS	DESCRIPCION
Sistema general	Condiciones ambientales	Verificar el estado físico general y el funcionamiento de cada uno de los módulos del equipo de agua y el de firmware que lo controla
	Evaluación de firmware e inicialización	
OQ Equipo de purificación de agua	Evaluación de agua Tipo II	Verificar los parámetros de calidad del agua tipo 2 producida por el equipo
	Evaluación de agua tipo I	Verificar los parámetros de calidad del agua tipo 1

7. EQUIPOS

- 7.1 Cronometro con calibración vigente
- 7.2 Conductímetro con calibración vigente
- 7.3 Potenciómetro
- 7.4 Estufa de calentamiento Gemmy
- 7.5 Balanza analítica.
- 7.6 Beackers de 100 ml

9. CONDICIONES AMBIENTALES

9.1 Las condiciones ambientales “temperatura y humedad relativa” del lugar donde se encuentra el equipo de purificación de agua son evaluadas en la calificación de instalación del instrumento para determinar si están en el rango o intervalo de condiciones que indica el fabricante para su óptimo funcionamiento. Se tomarán las lecturas de temperatura y humedad relativa del sensor que toma las condiciones de la ubicación donde se encuentre el equipo en el momento de la calificación OQ de manera informativa. En caso de no haber sensor se anotará la frase “no aplica” en la casilla correspondiente, ya que es responsabilidad del cliente mantener este registro.

INFORMACION DEL EQUIPO			
IDENTI. INTERNA	0147EQF	UBICACION	Laboratorio

Equipo	Marca	Modelo	Serial
PURIFICADOR DE AGUA	YL Instrument	Ultra 370	3700494
PURIFICADOR DE AGUA	YL Instrument	Ultra 360	36232500
TANQUE	YL Instrument	50L	N.A
OTROS	N.A	N.A	N.A
OTROS	N.A	N.A	N.A

FECHA DE CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

Instrumento	Ensayo requerido	Numero de serial	Fecha de calibración
CONDUCTIVÍMETRO	Determinación resistividad del agua	E008470	09/10/2015
CRONÓMETRO	Determinación del flujo producido	046765	23/02/2016

Fuente: Garantía de calidad de Tecmol Farmacéutica S.A.S

CRITERIOS DE ACEPTACION Y PRUEBAS A REALIZAR

Modulo	Calificación	Parámetros	Realización
EVALUACION DE AGUA TIPO II	Evaluación de agua de entrada	< 800 microS*cm	SI
	Evaluación de agua de salida	< 0.1 microS*cm	SI
	Flujo de producto	>5 L/h	SI
EVALUACION DE AGUA TIPO I	Evaluación de agua de entrada	< 1 microS*cm	SI

	Evaluación de agua de salida	< 0.056 microS*cm	SI
	Flujo de producto	>0.5 L/h	SI
	Verificar los flujos de entrada, salida y rechazo cumpliendo con lo descrito por el proveedor en la ingeniería de diseño 30% de salida – 70% de rechazo	30% de salida – 70% de rechazo	SI
	Revisar el buen estado de las instalaciones eléctricas	110 V	SI
EVALUACION DE SISTEMA DE PREFILTROS	Verificar el correcto funcionamiento de los filtros de 10 µm, 5µm , carbón activado y 1 µm haciendo lectura de las presiones en el manómetro de entrada y el de salida del sistema	El delta de Presión debe ser < 10 Psi	SI

	Verificar que no tenga presencia de metales pesados mediante el test de plomo	0.01ppm	SI
	Verificar el cumplimiento de los rangos de nitritos, mediante el test de nitritos del colorímetro	≤ 10 ppm	SI
	Verificar la retención de sólidos a la entrada y salida del sistema de pre filtros por medio de la disminución de sólidos totales	≤ 500 ppm	SI
	Revisar el buen estado de las instalaciones eléctricas	110V	SI
	Verificar el cloro libre a la salida de los pre filtros para revisar la disminución generada por el filtro de carbón activado	Cloro libre a la entrada : < 2.0 ppm Cloro libre a la salida: ≤ 1.0 ppm	SI

CALCULOS

La documentación de las fórmulas matemáticas o estadísticas utilizadas en las pruebas se describe a continuación:

PROMEDIO

$$Y: \frac{\sum_{i=1}^N Xi}{N}$$

Donde:

Y: Promedio

Xi: Resultados

N: Numero de observaciones

DETERMINACION DE LA DESVIACION ESTANDAR

$$\delta = \frac{\sqrt{n \sum X^2 - (\sum X)^2}}{n(n-1)}$$

Donde:

δ : Desviacion estándar

X: Resultado

n: Numero de resultados en un conjunto de resultados

DESVIACION ESTANDAR RELATIVA (% RSD)

$$\% \text{ RSD} = \frac{\delta * 100}{Y}$$

Donde:

δ : Desviación estándar

Y: Promedio

1.5.2 Reporte de no conformidades o acciones correctivas

Se debe reportar cualquier variación que se encuentre durante la calificación de operación, aplicando las correspondientes acciones correctivas o preventivas, cuyo reporte será evaluado en comité con el área de Investigación y Desarrollo para tomar las medidas necesarias.

1.5.2 Recalificación

El sistema de tratamiento de agua purificada debe ser recalificado en caso de ser realizados cambios mayores en el sistema (sistema de pre filtros, equipo de osmosis inversa, equipo de intercambio iónico, etc.), si se realiza algún cambio respecto al sitio inicial de instalación, cambio de fabricante o cambio del equipo adjuntándose al informe

PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DESEMPEÑO

1. OBJETIVO

El objetivo de este protocolo es definir la metodología, criterios de aceptación y requerimientos para la calificación del Sistema de obtención de agua purificada tipo I y tipo II del Laboratorio Tecmol Farmacéutica S.A.S. Dar cumplimiento de los requerimientos de la calificación proveerá la certeza que el sistema está instalado correctamente, es capaz de operar consistentemente y se desempeña según los límites, tolerancias y especificaciones establecidas.

2. ALCANCE

El presente protocolo de validación aplica para el sistema de obtención de agua purificada tipo I y tipo II en el laboratorio de fisicoquímica de Tecmol Farmacéutica.

3. RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad del área de Investigación y Desarrollo definir la metodología de la validación, ejecutarla y presentar el informe respectivo para demostrar el cumplimiento completo de la metodología, y proveer así la seguridad de obtener agua purificada tipo I y tipo II dentro de los criterios especificados. Es responsabilidad del Laboratorio de Fisicoquímicos y en particular del asistente de laboratorio seguir los procedimientos de toma de muestras y análisis, por parte del Jefe de Fisicoquímicos supervisar estas actividades. Es responsabilidad de Garantía de Calidad velar por el cumplimiento de los parámetros definidos por esta metodología y la custodia de la documentación referente a la validación.

4. CONSIDERACIONES Y DEFINICIONES

4.1 SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA PARA USO FARMACEUTICO A VALIDAR:

La purificación del agua potable para obtener agua de Tipo I y Tipo II es un procedimiento esencial para el éxito de la realización de ensayos de laboratorio y pruebas sin la interferencia de residuos contaminantes, iones, metales pesados, microorganismos patógenos, residuos sólidos entre otros, que puedan alterar la veracidad de los resultados, causar daño o contaminación de equipos. Es necesario para asegurar la calidad de futuros análisis donde se involucre este tipo de agua para evitar la contaminación cruzada y como requisito de GLP.

Se debe tener la siguiente documentación actualizada y vigente:

- Instructivos actualizados y aprobados de los equipos: aquaMAX™ - Basic 360 Series y aquaMAX™- Ultra 370 Series
- Adiestramiento del personal en el uso de los equipos aquaMAX™ - Basic 360 Series y aquaMAX™- Ultra 370 Series.
- Capacitación en los cuidados de los equipos aquaMAX™ - Basic 360 Series y aquaMAX™-Ultra 370 Series, puntos de muestreo, correcto estado de los filtros especificado por el proveedor de dichos equipos.

4.2 DESCRIPCION GENERAL DEL SISTEMA:

El sistema inicia desde el suministro de agua potable, el cual alimenta cuatro filtros: 10µ, carbón activado, 5µ y 1µ, estos filtros se encuentran ubicados a la entrada del equipo aquaMAX™- Basic 360 Series el cual suministra agua tipo II y a la vez se encuentra conectado a la entrada del equipo aquaMAX™-Ultra 370 Series de este último se obtiene agua purificada tipo I.

A continuación se aprecian las partes que componen el equipo de obtención de agua purificada. Ver tabla 1.

Tabla 1.

EQUIPO	UNIDADES DE OPERATIVIDAD
Filtro de 10 µm	Agua pre filtrada
Filtro de carbón activado	Agua pre filtrada
Filtro de 5 µm	Agua pre filtrada
Filtro de 1 µm	Agua pre filtrada
Tanque de recirculación de 50L	Almacenamiento agua tipo II
Equipo AquaMAX-Basic 360	Agua tipo II
Equipo AquaMAX-Ultra 370 Series	Sistema de obtención de agua purificada tipo I

4.2.1 Filtro de 10, 5 y 1micra:

Estos filtros o cartuchos de filtración (Figura 1) constan principalmente de un cartucho el cual tiene la función de retener partículas mayores a 10, 5 y 1 μ respectivamente, cuentan con indicadores de presión a la entrada y a la salida para conocer su caída de presión (no debe ser mayor a 10 psi) y evidenciar la saturación de estos filtros con el tiempo.

4.2.2 Filtro de carbón activado

Este filtro está compuesto por el lecho de carbón activado y grava como medio de soporte contenido en un tanque de fibra de vidrio cuya función principal es atrapar compuestos, principalmente orgánicos, presentes en el agua.

4.2.3 Equipo purificador de agua aquaMAX™ - BASIC 360 series:

El equipo aquaMAX™ - Basic 360 Series se alimenta de agua potable y produce agua purificada mediante el uso de ósmosis inversa y filtros de membrana para filtrar partículas inorgánicas, orgánicas y bacterias del agua. La alimentación del equipo es pasada a través de un prefiltro para eliminar las partículas de mayor tamaño y posteriormente, fluye por un filtro de carbón activado para remover el cloro antes de entrar en el equipo. El agua producida por este primer equipo es de tipo II y sirve para el lavado de material de laboratorio y para preparación de reactivos menores, además de servir como agua de alimentación para el equipo de producción de agua ultra-pura.

4.2.4 Equipo purificador de agua aquaMAX-ULTRA 370 series

El equipo aquaMAX-ULTRA 370 SERIES es alimentado de agua Tipo II proveniente del equipo aquaMAX™ - BASIC 360 series, provee un agua libre de compuestos orgánicos de hasta el 99,99% y un nivel de TOC inferior a 10 ppb. Este sistema es ideal para la preparación de reactivos o estándar para HPLC, IC y GC, AAS, ICP y aplicaciones en ICP-MS.

4.3 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:

Especificaciones de un sistema o proceso y condiciones, de acuerdo a un plan de muestreo, que son esenciales para tomar una decisión sobre aceptar o rechazar un dicho sistema o proceso.

4.4 PUNTOS CRITICOS:

Son puntos clave del sistema, a los que se le realizan toma de muestras para la realización de los análisis pertinentes, con el fin de asegurar que cumpla con los

requerimientos necesarios para la obtención del agua u operación de equipo. Para este caso se tienen cuatro puntos:

4.4.1 Punto de muestreo 1: El cual es tomado de la llave, corresponde al agua potable

4.4.2 Punto de muestreo 2: El cual es tomado de la válvula ubicada en los filtros previos al equipo AquaMAXTM-Basic 360 y, corresponde al agua potable que ha pasado por los cuatro filtros.

4.4.3 Punto de muestreo 3: El cual es tomado de la llave del tanque que almacena el agua tipo II que sale del equipo AquaMAXTM-Basic 360.

4.4.4 Punto de muestreo 4: El cual es tomado directamente del equipo aquaMAXTM-Ultra 370 Series.

5. MATERIALES Y EQUIPOS

- Agua ultrapura producida por equipo AquaMAX Ultra 370 y Basic 360
- Potenciómetro y Conductímetro
- Colorímetro (kits: Sulfatos, Nitritos, Nitratos, Alcalinidad, Dureza, Cloro)
- Estufa de calentamiento Gemmy
- Estufa de secado al vacío JP selecta
- Balanza analítica.
- Estufa de calentamiento al vacío
- TOC Sievers 900
- Plancha de calentamiento CMag HS-10
- Test de Plomo (tira de ensayo, Pb⁻¹)
- Cabina desecadora
- Alcohol etílico 70% en aspersor
- Pinzas de filtración
- Pinzas esteriles
- Membrana de celulosa de 0.45 µm
- Caja de Petri esteriles desechables 90 mm
- Gasa esteril
- Copas de filtración
- Agar Trypticase de soya (TSA)
- Agar Saboraud (SAB)
- Agar Chromocult
- Agar Cetrimide
- Tiosulfato de Sodio 1%
- Test oxidasa
- Incubadora de 32.5± 2.5°C y de 22.5±2°C
- Cabina de flujo laminar

- Equipo de filtración
- Material de vidrio: beakers, frascos schott, 2 viales de 1,5 mL con septa y tapas y 1 jeringa
- Elementos de protección personal: Guantes de caucho, Bata, Gafas de seguridad

6. PROCEDIMIENTO

6.1 TECNICAS

6.1.1 Medición de TOC:

La medición del TOC se realiza con el fin de cuantificar indirectamente la cantidad de Carbono Orgánico Total presente en cada muestra. Para ello, se debe tomar el vial que contiene la muestra con la prevención de no tocar la septa y verificando que ésta alcance el hombro del vial, girar el vial de manera que la septa quede hacia abajo y colocarla en el sistema IOS, hasta observar que este encaje presionando hacia abajo. Presionar start-analysis y esperar a que el resultado sea impreso. Tomado de INS-DFQ-010

6.1.2 Sólidos Totales:

Poner a secar cada uno de los beakers de 100 ml en el horno de calentamiento por una hora a 104° C. Enfriar en la cabina desecadora durante 25 minutos y pesar. Introducir 100 ml de muestra en cada beaker y colocarlo en la plancha de calentamiento hasta que se evapore completamente durante 1 hora, después introducir en la estufa de calentamiento al vacío durante 1 hora y quitar el exceso de humedad en la cabina desecadora durante 25 minutos, pesar y obtener el peso promedio de TSS.

6.1.3 Determinación de metales pesados:

Colocar 5 ml de muestra en un beaker, adicionar 3 gotas de Pb⁻¹ y agitar por balanceo. Introducir la zona de reacción de la tira durante 1 segundo en la muestra de medición. Eliminar el exceso de líquido de la tira sacudiéndola y, después de 2 minutos clasificar el color de la zona de reacción de acuerdo a la zona de color de la etiqueta. Ver PRO-DFQ-Q15-03

6.1.4 pH:

Enjuagar electrodo con agua purificada y secar con un paño que no suelte pelusa, colocar el electrodo en la muestra, agitar la muestra y dejar estabilizar la lectura. Presionar la tecla MEASURE del potenciómetro para que realice la medición y hacer la lectura del pH una vez que deje de titilar la pantalla. Ver INS-DFQ-006

6.1.5 Conductividad:

Enjuagar la sonda con agua purificada e introducirla en la muestra, registrar la conductividad directamente desde la pantalla hasta que el icono de microS/cm deje de destellar, indicando que el valor es estable. Retirar la sonda de conductividad de la muestra y enjuagarla con agua desionizada. Ver INS-DFQ-006

6.1.6 Alcalinidad:

Purgar los tubos del colorímetro e introducir la muestra, añadir el reactivo que corresponde a una pastilla para alcalinidad y macerar hasta que ésta se diluya en la muestra cerrar y agitar. Colocar en el colorímetro hasta que de la lectura exacta de CaCO_3 . Ver INS-DFQ-009

6.1.7 Dureza:

Purgar los tubos del colorímetro e introducir la muestra, añadir el reactivo que corresponde a una pastilla para dureza y macerar hasta que ésta se diluya en la muestra, cerrar y agitar. Colocar en el colorímetro hasta que de la lectura exacta de CaCO_3 . Ver INS-DFQ-009

6.1.8 Cloro residual libre:

Purgar los tubos del colorímetro y añadir el sobre de reactivo en polvo para la determinación de cloro hasta que ésta se diluya en la muestra, cerrar y agitar. Colocar en el colorímetro hasta que de la lectura exacta en ppm de cloro residual libre. Ver INS-DFQ-009

6.1.9 Nitritos:

Purgar los tubos del colorímetro e introducir la muestra, añadir el reactivo que corresponde a una pastilla para nitritos y macerar hasta que ésta se diluya en la muestra, cerrar y agitar. Colocar en el colorímetro hasta que de la lectura exacta en ppm de NO_2^- . Ver INS-DFQ-009

6.1.10 Nitratos:

Purgar los tubos del colorímetro y añadir el sobre de reactivo en polvo para la determinación de nitratos hasta que ésta se diluya en 1 ml de muestra dentro del tubo para nitratos, cerrar y agitar. Colocar en el colorímetro hasta que de la lectura exacta en ppm de NO_3 . Ver INS-DFQ-009

6.1.11 Sulfatos:

Purgar los tubos del colorímetro e introducir la muestra, añadir el reactivo que corresponde a una pastilla para sulfatos y macerar hasta que ésta se diluya en la

muestra, cerrar y agitar. Colocar en el colorímetro hasta que la lectura exacta en ppm de sulfatos sea reconocida. Ver INS-DFQ-009

6.1.12 Coliformes totales:

Pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* y se caracterizan por su capacidad para fermentar la lactosa con producción de ácido y gas, más o menos rápidamente, en un periodo de 48 horas y con una temperatura de incubación comprendida entre 30-37°C. Colocar en una membrana filtrante de celulosa de 0.45µm estéril, bajo condiciones asépticas y con la superficie cuadrículada hacia arriba, verter 100 ml de la muestra y proceder a filtrar, remover la parte superior del portafiltro e introducir la membrana a la caja de Petri que contenga agar Chromocult teniendo precaución de evitar formación de burbujas entre ésta y el medio de cultivo, incubar de manera invertida las cajas a $32.5 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 horas. Y observar la presencia de colonias típicas color rojo o rosado. Ver PRO-DMB-007

6.1.13 Coliformes fecales:

Los Coliformes fecales son un subgrupo de los Coliformes totales y son todos aquellos bacilos cortos, gram negativos, capaces de fermentar lactosa en 24-48 horas y a una temperatura mayor que los coliformes totales y de los cuales aproximadamente el 95% están formadas por *Escherichia coli*. Colocar en una membrana filtrante de celulosa de 0.45µm estéril, bajo condiciones asépticas y con la superficie cuadrículada hacia arriba, verter 100 ml de la muestra y proceder a filtrar, remover la parte superior del portafiltro e introducir la membrana a la caja de Petri que contenga agar Chromocult teniendo precaución de evitar formación de burbujas entre ésta y el medio de cultivo, esperar aproximadamente 20 minutos para permitir la adhesión de la membrana al medio, incubar de manera invertida las cajas a $32.5 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 horas y observar la presencia de colonias típicas color azul oscuro a violeta con presencia de Brillo Verde Metálico. Ver PRO-DMB-007

6.1.14 Pseudomonas Aeruginosa:

Pseudomonas aeruginosa pertenece a la familia *Pseudomonadaceae* y es un bacilo gran negativo aerobio con un flagelo polar. Este tipo de análisis solo se realiza en medios de agua purificada, colocar en una membrana filtrante de celulosa de 0.45µm estéril, bajo condiciones asépticas y con la superficie cuadrículada hacia arriba, verter 100 ml de la muestra y proceder a filtrar, remover la parte superior del portafiltro e introducir la membrana a la caja de Petri que contenga agar Cetrimide teniendo precaución de evitar formación de burbujas entre ésta y el medio de cultivo, esperar aproximadamente 20 minutos para permitir la adhesión de la membrana al medio, incubar de manera invertida las cajas a $32.5 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 horas y observar la presencia de colonias típicas color beige-verdes, limosas, con olor penetrante, y fluorescentes, confirmar con la prueba de oxidasa. Ver PRO-DMB-007

6.1.15 Mesófilos aerobios:

Son todas aquellas bacterias aerobias , mesofilas capaces de crecer en agar nutritivo , colocar en una membrana filtrante de celulosa de 0.45µm estéril, bajo condiciones asépticas y con la superficie cuadrículada hacia arriba, verter 100 ml de la muestra y proceder a filtrar , remover la parte superior del portafiltro e introducir la membrana a la caja de Petri que contenga agar TSACetrimide teniendo precaución de evitar formación de burbujas entre ésta y el medio de cultivo, esperar aproximadamente 20 minutos para permitir la adhesión de la membrana al medio, , incubar de manera invertida las cajas a $32.5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 48 horas y realizar la lectura , realizar el recuento de UFC/100 ml o UFC/ml de acuerdo a las especificaciones. Ver PRO-DMB-007

6.1.16 Hongos y Levaduras:

Colocar en una membrana filtrante de celulosa de 0.45µm estéril, bajo condiciones asépticas y con la superficie cuadrículada hacia arriba, verter 100 ml de la muestra y proceder a filtrar , remover la parte superior del portafiltro e introducir la membrana a la caja de Petri que contenga agar Saboraud, teniendo precaución de evitar formación de burbujas entre ésta y el medio de cultivo, esperar aproximadamente 20 minutos para permitir la adhesión de la membrana al medio, incubar de manera invertida las cajas a $32.5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 5 días. Realizar el recuento de UFC/100 ml o UFC/ml de acuerdo a las especificaciones. Ver PRO-DMB-007

6.2 ESPECIFICACIONES TECNICAS USADAS PARA LA VALIDACION

Para realizar la validación del sistema de agua purificada de TECMOL FARMACEUTICA S.A.S, se utilizan los parámetros definidos por la resolución 2115 para agua potable y la farmacopea USP 39 para agua purificada

6.2.1 Agua de alimentación- potable: El agua potable se purificará en el aquaMAXTM-*Basic 360 Series*, por lo que es necesario medir las condiciones iniciales con las que es suministrada el agua de alimentación por el sistema de acueducto de Bogotá, tales medidas serán verificadas teniendo en cuenta el decreto 475 de 1998 donde se establecen los parámetros que debe tener y cumplir el agua potable en Bogotá. Ver tabla 2

Tabla 2. Especificaciones agua potable

AGUA POTABLE	
ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN
Conductividad	$\leq 1000 \mu\text{S/cm}$ a 25°C
PH	6.0 - 9.0
Sólidos totales	$\leq 500 \text{ ppm}$
Sulfatos	$\leq 250 \text{ ppm}$
Metales Pesados	$\leq 0.01 \text{ ppm}$
Nitratos	$\leq 10 \text{ ppm NO}_3$
Nitritos	$\leq 0.1 \text{ ppm NO}_2^-$
Alcalinidad	$\leq 200 \text{ ppm CaCO}_3$
Dureza Total	$\leq 300 \text{ ppm CaCO}_3$
Cloro Residual Libre	0.3 ppm – 2.0 ppm
Coliformes totales	0 UFC / 100 mL
Coliformes fecales	0 UFC / 100 mL
Mesófilos aerobios	≤ 50000 UFC/100mL
Hongos y Levaduras	≤ 50000 UFC/100mL

FUENTE: Empresa de Acueducto y Alcantarillado de Bogotá

6.2.2 Agua Potable-Pre filtrada: La salida del pre filtro es un punto crítico ya que se debe corroborar que el agua potable tenga las condiciones de entrada necesarias a las que opera el equipo aquaMAXTM-*Basic 360 Series*. Ver Tabla 3

Tabla 3. Especificaciones Agua pre filtrada

AGUA PREFILTRADA	
ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN
Conductividad	$\leq 800 \mu\text{S/cm}$ a 25°C
PH	3.0 - 10.0
Sólidos totales	$\leq 500 \text{ ppm}$
Metales Pesados	$\leq 0.01 \text{ ppm}$
Nitratos	$\leq 10 \text{ ppm NO}_3$
Cloro Residual Libre	$\leq 0.3 \text{ ppm}$

FUENTE: Protocolo de California

6.2.3 Agua Purificada (PW): Es el agua de salida del aquaMAXTM-*Basic 360 Series*, este equipo cuenta con dos salidas de agua purificada, agua purificada AGUA TIPO II y otra corriente de AGUA TIPO II DESIONIZADA con la que se alimentara el aquaMAXTM-*Ultra 370 Series*, a estas corrientes de salidas es pertinente hacer los siguientes controles. Ver tabla 4

Tabla 4. Especificaciones de agua tipo II

AGUA Tipo II Desionizada	
ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, libre de partículas extrañas
Conductividad	$\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$ a 25° C Medición externa.
PH	5.0 - 7.0
TOC	≤ 500 ppb
Sólidos totales	≤ 100 ppm
Coliformes totales	0 UFC / 100 mL
Coliformes fecales	0 UFC / 100 mL
Pseudomonas Aeruginosa	0 UFC / 100 mL
Mesófilos aerobios	≤ 10000 UFC/100mL
Hongos y Levaduras	≤ 10000 UFC/100mL

FUENTE: USP 39-NF34

6.2.4 Agua Altamente Purificada (HPW): El agua producida por el equipo aquaMAX™–Ultra 370 Series se clasifica como AGUA TIPO I y es la utilizada en las preparaciones analíticas y en los procesos de análisis del laboratorio. Debe cumplir con los siguientes requisitos según la USP 39- NF 34. Ver tabla 5

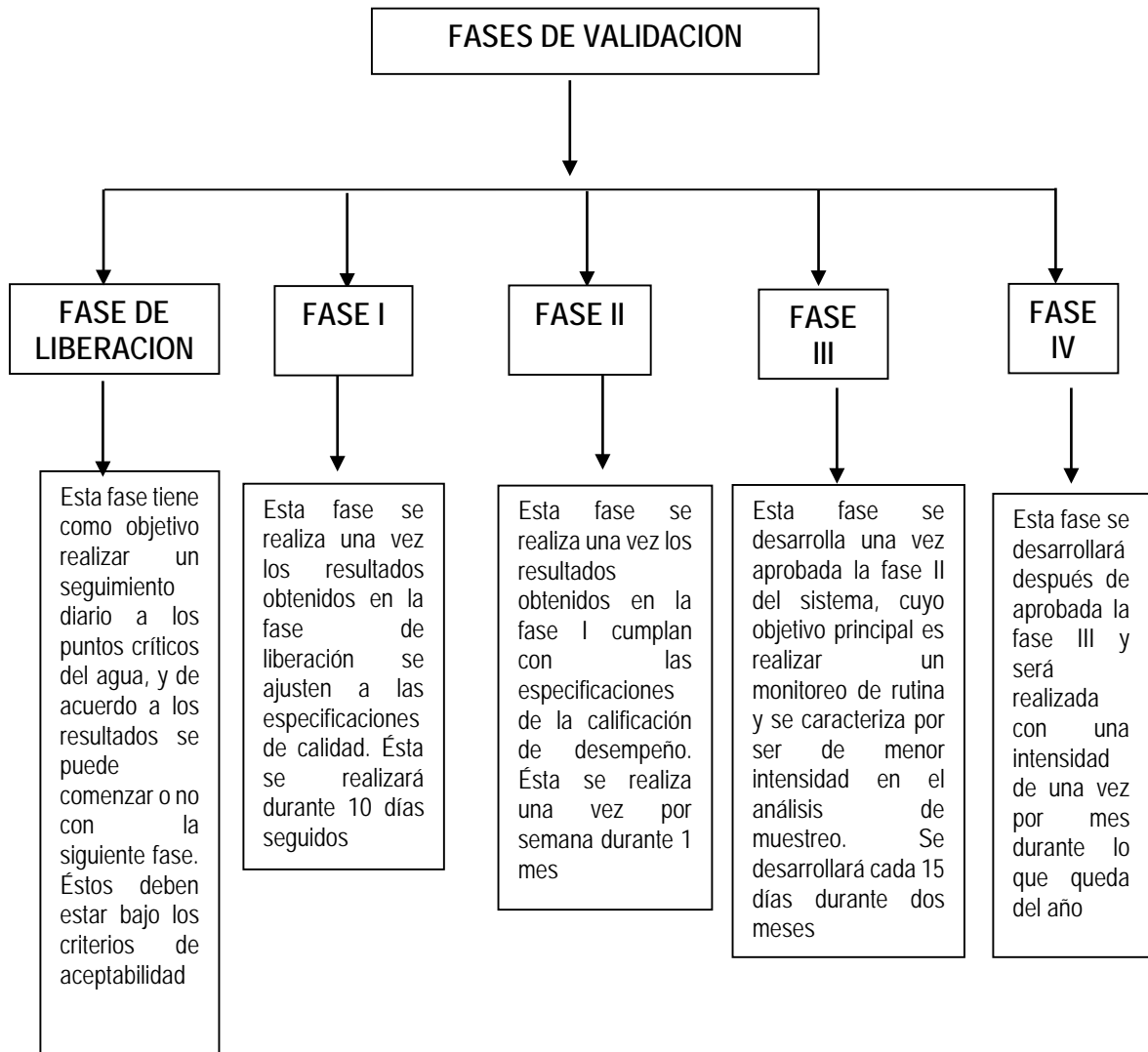
Tabla 5. Especificaciones Agua Ultra pura tipo I

AGUA ULTRA PURIFICADA TIPO I	
ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, libre de partículas extrañas
Conductividad	$\leq 1 \mu\text{S/cm}$ a 25° C Medición externa. $\leq 0.056 \mu\text{S/cm}$ a 25° C Medición en línea, equipo. *Cumple requisitos (USP 39)
PH	5.0 - 7.0
TOC	≤ 500 ppb
Sólidos totales	≤ 10 ppm
Coliformes totales	0 UFC / 100 mL
Coliformes fecales	0 UFC / 100 mL
Pseudomonas Aeruginosa	0 UFC / 100 mL
Mesófilos aerobios	≤ 10000 UFC/100mL
Hongos y Levaduras	≤ 10000 UFC/100mL

FUENTE: USP 39-NF 34

6.3 PROGRAMA DE MUESTREO

La validación comprende una fase de liberación seguida de 4 fases y los tiempos de muestreo fueron basados en la experiencia de anteriores validaciones. El programa de muestreo se observa en la Figura 3 a continuación:



6.4 ANALISIS ESTADISTICO

Se aplicará la Distribución t student para calcular la probabilidad de error por medio de las siguientes formulas:

6.4.1 Desviación estándar

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (xi-x)^2}{n-1}$$

6.4.2 Nivel de significancia (Rango de aceptación de hipótesis alternativa)

$$\alpha = 0.05$$

6.4.3 Probabilidad del error

$$t = \frac{X - \mu}{\frac{S_x}{\sqrt{n}}}$$

Grados de libertad = n-1

X= media

μ = valor a analizar

S_x = desviación estándar

n = Tamaño de la muestra

7. DOCUMENTOS RELACIONADOS Y ANEXOS

Identificación	Nombre del Documento
Anexo 1	SEGUIMIENTO PARAMETROS FISICOQUIMICOS
Anexo 2	SEGUIMIENTO PARÁMETROS MICROBIOLÓGICOS
INS-DFQ-006	MANEJO DEL MEDIDOR DE pH y CONDUCTIVIDAD
INS-DFQ-010	MANEJO DE EQUIPO TOC SIEVERS 900
INS-DFQ-009	MANEJO EQUIPO COLORIMETRO MC500
INS-DFQ-015	MANEJO PLANCHA DE CALENTAMIENTO CMAC HS10
INS-DFQ-014	MANEJO ESTUFA DE CALENTAMIENTO GEMMY
INS-DFQ-285	MANEJO ESTUFA DE CALENTAMIENTO AL VACIO JP SELECTA
INS-DFQ-103	MANEJO DE LA BALANZA ANALITICA PRECISA
PRO-DFQ-Q15-03	DETERMINACION DE METALES PESADOS
PRO-DMB-007	ANALISIS MICROBIOLOGCO DE AGUAS

ANEXO B

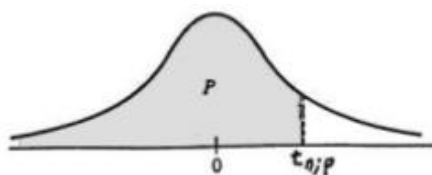
TABLAS ESTADISTICAS

Tabla 1. TABLA DE CONSTANTES PARA GRAFICOS DE CONTROL

Constantes para Gráficos de Control																
n	A	A2	A3	c4	1/c4	B3	B4	B5	B6	d2	d3	1/d2	D1	D2	D3	D4
2	2.121	1.880	2.659	0.798	1.253	0.000	3.267	0.000	2.606	1.128	0.853	0.886	0.000	3.686	0.000	3.267
3	1.732	1.023	1.954	0.886	1.128	0.000	2.568	0.000	2.276	1.693	0.888	0.591	0.000	4.358	0.000	2.575
4	1.500	0.729	1.628	0.921	1.085	0.000	2.266	0.000	2.088	2.059	0.880	0.486	0.000	4.698	0.000	2.282
5	1.342	0.577	1.427	0.940	1.064	0.000	2.089	0.000	1.964	2.326	0.864	0.430	0.000	4.918	0.000	2.114
6	1.225	0.483	1.287	0.952	1.051	0.030	1.970	0.029	1.874	2.534	0.848	0.395	0.000	5.079	0.000	2.004
7	1.134	0.419	1.182	0.959	1.042	0.118	1.882	0.113	1.806	2.704	0.833	0.370	0.205	5.204	0.076	1.924
8	1.061	0.373	1.099	0.965	1.036	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.820	0.351	0.388	5.307	0.136	1.864
9	1.000	0.337	1.032	0.969	1.032	0.239	1.761	0.232	1.707	2.970	0.808	0.337	0.547	5.394	0.184	1.816
10	0.949	0.308	0.975	0.973	1.028	0.284	1.716	0.276	1.669	3.078	0.797	0.325	0.686	5.469	0.223	1.777
11	0.905	0.285	0.927	0.975	1.025	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.787	0.315	0.811	5.535	0.256	1.744
12	0.866	0.266	0.886	0.978	1.023	0.354	1.646	0.346	1.610	3.258	0.778	0.307	0.923	5.594	0.283	1.717
13	0.832	0.249	0.850	0.979	1.021	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.770	0.300	1.025	5.647	0.307	1.693
14	0.802	0.235	0.817	0.981	1.019	0.406	1.594	0.398	1.563	3.407	0.763	0.294	1.118	5.696	0.328	1.672
15	0.775	0.223	0.789	0.982	1.018	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.756	0.288	1.203	5.740	0.347	1.653
16	0.750	0.212	0.763	0.983	1.017	0.448	1.552	0.440	1.527	3.532	0.750	0.283	1.282	5.782	0.363	1.637
17	0.728	0.203	0.739	0.985	1.016	0.466	1.534	0.459	1.510	3.588	0.744	0.279	1.356	5.820	0.378	1.622
18	0.707	0.194	0.718	0.985	1.015	0.482	1.518	0.475	1.496	3.640	0.739	0.275	1.424	5.856	0.391	1.609
19	0.688	0.187	0.698	0.986	1.014	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.733	0.271	1.489	5.889	0.404	1.596
20	0.671	0.180	0.680	0.987	1.013	0.510	1.490	0.503	1.470	3.735	0.729	0.268	1.549	5.921	0.415	1.585
21	0.655	0.173	0.663	0.988	1.013	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.724	0.265	1.606	5.951	0.425	1.575
22	0.640	0.167	0.647	0.988	1.012	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.720	0.262	1.660	5.979	0.435	1.565
23	0.626	0.162	0.633	0.989	1.011	0.545	1.455	0.539	1.438	3.858	0.716	0.259	1.711	6.006	0.443	1.557
24	0.612	0.157	0.619	0.989	1.011	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.712	0.257	1.759	6.032	0.452	1.548
25	0.600	0.153	0.606	0.990	1.010	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.708	0.254	1.805	6.056	0.459	1.541

Fuente: HERNANDEZ GARZA, Macario. Sistemas de Optimización y Estadística. 2008


Tabla 2. TABLA DE DISTRIBUCION
T-STUDENT



n	$t_{0,55}$	$t_{0,60}$	$t_{0,70}$	$t_{0,80}$	$t_{0,90}$	$t_{0,95}$	$t_{0,975}$	$t_{0,99}$	$t_{0,995}$
1	0,1584	0,3249	0,7265	1,3764	3,0777	6,3138	12,7062	31,8205	63,6567
2	0,1421	0,2887	0,6172	1,0607	1,8856	2,9200	4,3027	6,9646	9,9248
3	0,1366	0,2767	0,5844	0,9785	1,6377	2,3534	3,1824	4,5407	5,8409
4	0,1338	0,2707	0,5686	0,9410	1,5332	2,1318	2,7764	3,7469	4,6041
5	0,1322	0,2672	0,5594	0,9195	1,4759	2,0150	2,5706	3,3649	4,0321
6	0,1311	0,2648	0,5534	0,9057	1,4398	1,9432	2,4469	3,1427	3,7074
7	0,1303	0,2632	0,5491	0,8960	1,4149	1,8946	2,3646	2,9980	3,4995
8	0,1297	0,2619	0,5459	0,8889	1,3968	1,8595	2,3060	2,8965	3,3554
9	0,1293	0,2610	0,5435	0,8834	1,3830	1,8331	2,2622	2,8214	3,2498
10	0,1289	0,2602	0,5415	0,8791	1,3722	1,8125	2,2281	2,7638	3,1693
11	0,1286	0,2596	0,5399	0,8755	1,3634	1,7959	2,2010	2,7181	3,1058
12	0,1283	0,2590	0,5386	0,8726	1,3562	1,7823	2,1788	2,6810	3,0545
13	0,1281	0,2586	0,5375	0,8702	1,3502	1,7709	2,1604	2,6503	3,0123
14	0,1280	0,2582	0,5366	0,8681	1,3450	1,7613	2,1448	2,6245	2,9768
15	0,1278	0,2579	0,5357	0,8662	1,3406	1,7531	2,1314	2,6025	2,9467
16	0,1277	0,2576	0,5350	0,8647	1,3368	1,7459	2,1199	2,5835	2,9208
17	0,1276	0,2573	0,5344	0,8633	1,3334	1,7396	2,1098	2,5669	2,8982
18	0,1274	0,2571	0,5338	0,8620	1,3304	1,7341	2,1009	2,5524	2,8784
19	0,1274	0,2569	0,5333	0,8610	1,3277	1,7291	2,0930	2,5395	2,8609
20	0,1273	0,2567	0,5329	0,8600	1,3253	1,7247	2,0860	2,5280	2,8453
21	0,1272	0,2566	0,5325	0,8591	1,3232	1,7207	2,0796	2,5176	2,8314
22	0,1271	0,2564	0,5321	0,8583	1,3212	1,7171	2,0739	2,5083	2,8188
23	0,1271	0,2563	0,5317	0,8575	1,3195	1,7139	2,0687	2,4999	2,8073
24	0,1270	0,2562	0,5314	0,8569	1,3178	1,7109	2,0639	2,4922	2,7969
25	0,1269	0,2561	0,5312	0,8562	1,3163	1,7081	2,0595	2,4851	2,7874
26	0,1269	0,2560	0,5309	0,8557	1,3150	1,7056	2,0555	2,4786	2,7787
27	0,1268	0,2559	0,5306	0,8551	1,3137	1,7033	2,0518	2,4727	2,7707
28	0,1268	0,2558	0,5304	0,8546	1,3125	1,7011	2,0484	2,4671	2,7633
29	0,1268	0,2557	0,5302	0,8542	1,3114	1,6991	2,0452	2,4620	2,7564
30	0,1267	0,2556	0,5300	0,8538	1,3104	1,6973	2,0423	2,4573	2,7500
40	0,1265	0,2550	0,5286	0,8507	1,3031	1,6839	2,0211	2,4233	2,7045
50	0,1263	0,2547	0,5278	0,8489	1,2987	1,6759	2,0086	2,4033	2,6778
60	0,1262	0,2545	0,5272	0,8477	1,2958	1,6706	2,0003	2,3901	2,6603
80	0,1261	0,2542	0,5265	0,8461	1,2922	1,6641	1,9901	2,3739	2,6387
100	0,1260	0,2540	0,5261	0,8452	1,2901	1,6602	1,9840	2,3642	2,6259
120	0,1259	0,2539	0,5258	0,8446	1,2886	1,6577	1,9799	2,3578	2,6174
∞	0,126	0,253	0,524	0,842	1,282	1,645	1,960	2,327	2,576

Fuente: DOUGLAS C. Montgomery. Control estadístico de la calidad

ANEXO C

	FICHA TECNICA DE EQUIPOS		FOR-AGC-067
			Versión 04
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN: 2020-07	

0040EQF

COLORIMETRO MC 500

Imagen del Equipo



Área/Depto:	Fisicoquímico
Nombre Equipo	COLORIMETRO MC 500
Clase:	Grupo B
Marca:	ORBECO
Modelo:	MC 500-10
Serie:	11/1417
Fabricante:	Orbeco Hellige-USA
Proveedor	Invac
Fecha de instalación	06/02/2012
Ubicación	Constantes Químicas

Especificaciones:

Rango de Medición de ABS (-2.6 a 2.6)


Resolución (ABS): 0.001

Indicaciones del Fabricante

- El equipo debe mantenerse en condiciones ambientales controladas

Servicios Requeridos:

Tipo de Servicio	Descripción	Frecuencia	Unidad
MP	Mantenimiento Preventivo	12	Meses
OQ	Calificación Operacional	12	Meses

	FICHA TECNICA DE EQUIPOS		FOR-AGC-067
			Versión 04
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN: 2020-07	

0031EQF

PLANCHA DE CALENTAMIENTO

Imagen del Equipo



Área/Depto:	Fisicoquímico
Nombre Equipo	PLANCHA CALENTAMIENTO
Clase:	Grupo A
Marca:	IKA
Modelo:	C-MAG HS 10
Serie:	07317783
Fabricante:	IKA
Proveedor	Casa Matriz
Fecha de instalación	2011/12/01
Ubicación	Constantes Químicas

Especificaciones:

Circuito de Seguridad fijo de 550°C

Potencia de motor entrada 15W

Salida de calor 1500 W


Indicaciones del Fabricante

- El equipo debe mantenerse en condiciones ambientales controladas

Servicios Requeridos:

Tipo de Servicio	Descripción	Frecuencia	Unidad
MP	Mantenimiento Preventivo	12	Meses
OQ	Calificación Operacional	12	Meses

0029EQF

	FICHA TECNICA DE EQUIPOS		FOR-AGC-067
			Versión 04
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12		Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12		PRÓXIMA REVISIÓN: 2020-07

TOC SIEVERS 900

Imagen del Equipo



Área/Depto:	Físicoquímico
Nombre Equipo	TOC SIEVERS 900
Clase:	Grupo B
Marca:	GENERAL ELECTRIC
Modelo:	SIEVERS 900
Serie:	8012394
Fabricante:	General Electric
Proveedor	American Farmagroup
Fecha de instalación	2011/10/08
Ubicación	Constantes Físicas

Especificaciones:

Rango Lineal: 0.03 ppb- 50 ppm

TOC

Precisión: <1% de DER

Exactitud: $\pm 2\%$ o ± 0.5 ppb

Medida de flujo de Muestra (nominal): Modo de análisis: 0.5 ml/min

Medida de flujo de Muestra (nominal): Enjuague Rápido (entre muestra)


Requisitos de energía: 100-240 \pm 10% V CA

Indicaciones del Fabricante

- No tiene en exceso el reservorio de agua DI
- Los flujos de desechos del Analizador son ácidos y deben desecharse de conformidad
- Se debe filtrar el agua potable utilizada

Servicios Requeridos:

Tipo de Servicio	Descripción	Frecuencia	Unidad
MP	Mantenimiento Preventivo	12	Meses

	FICHA TECNICA DE EQUIPOS		FOR-AGC-067
			Versión 04
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN 202007	

0016 EQF

MEDIDOR DE pH y CONDUCTIVIDAD

Imagen del Equipo



Área/Depto:	Fisicoquímico
Nombre Equipo	MEDIDOR DE pH Y CONDUCTIVIDAD
Clase:	Grupo B
Marca:	THERMO SCIENTIFIC
Modelo:	ORION 4- STAR
Serie:	B27567
Fabricante:	Orion-USA
Proveedor	Merck
Fecha de instalación	2011/03/28
Ubicación	Constantes Físicas

Especificaciones:

Rango de pH: -2 a 19.999

Resolución de pH: 0.1 , 0.01 , 0.001

Exactitud relativa pH: +/- 0.002

Rango de Conductividad: 0.0000 a 3000 mS/cm

Resolución Cond: 4 dígitos signif. Hasta 0.001 microS/cm dependiente de I

Exactitud Relativa Cond: 0.5 % + 1 dígito o 0.01 microS/cm, lo que sea mayor

Cte de Celda Cond: 0.001 a 199.99 cm⁻¹

Rango de T: -5 a 105°C

Resolución De T: 0.1 a 99.9°C


Exactitud Relativa T: +/- 0.1°C

Indicaciones del Fabricante

- Se debe realizar verificación de pH todos los días

Servicios Requeridos:

Tipo de Servicio	Descripción	Frecuencia	Unidad
MP	Mantenimiento Preventivo	12	Meses

	FICHA TECNICA DE EQUIPOS		FOR-AGC-067
			Versión 04
			Página 1 de 2
FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12		FECHA REVISIÓN: 2020-07	PRÓXIMA
OQ	Calibración Magnitud pH	12	Meses

0176 EQF

ESTUFA DE SECADO AL VACIO

Imagen del Equipo



Área/Depto:	Fisicoquímico
Nombre Equipo	ESTUFA DE SECADO AL VACIO
Clase:	-
Marca:	JP-SELECTA
Modelo:	VACIOTEM-T
Serie:	620288
Fabricante:	JP.SELECTA
Proveedor	GAE
Fecha de instalación	2015/09/18

Especificaciones:

Vacio máximo: 10-2 mmHg

Volumen útil : 70%

Diámetro interno: 34 cm

Fondo interno : 52 cm

Bandejas: 2

Consumo: 2200 W


Peso: 73 Kg

Indicaciones del Fabricante

- El equipo debe estar en condiciones ambientales controladas, alejado de fuentes de calor y polución
- Debe ser manipulado por personal calificado

Servicios Requeridos:

Tipo de Servicio	Descripción	Frecuencia	Unidad
MP	Mantenimiento Preventivo	12	Meses
OQ	Calificación Operacional	12	Meses

	FICHA TECNICA DE EQUIPOS		FOR-AGC-067
			Versión 04
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-07-12	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN:2020-07	

0202 EQF

BALANZA ANALITICA

Imagen del Equipo



Área/Depto:	Fisicoquímico
Nombre Equipo	BALANZA ANALITICA
Clase:	Grupo B
Marca:	SARTORIUS - ACCULAB
Modelo:	ALC- 210.4
Serie:	24950498
Fabricante:	ACCULAB
Proveedor	LESCO
Fecha de instalación	2016/10/8

Especificaciones:

Capacidad máxima: 210 g

Sensibilidad: 0.00001 g

Indicaciones del Fabricante


- Manejar alejado de fuentes de vibración y corrientes de aire
- Evitar que el platillo de pesaje este expuesto a una carga continúa
- Evite que la balanza sea expuesta a golpes y sobrecargas superiores a la carga máxima permisible (max)

Servicios Requeridos:

Tipo de Servicio	Descripción	Frecuencia	Unidad
OQPV	Calificación Operacional y Desempeño	12	Meses
MP	Mantenimiento Preventivo	12	Meses


ANEXO D

MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CALIBRACION DE EQUIPOS

	RELACION DE MANTENIMIENTO		FOR-AGC-049
			Versión 03
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-05-02	FECHA REVISIÓN: 2020-05	PRÓXIMA


EQUIPO	ESTUFA DE SECADO AL VACIO	CODIGO	0176EQF
--------	---------------------------	--------	---------

Fecha de ejecución	Tipo de servicio	Acciones realizadas	Proveedor	N° del Servicio	Responsable
2015-09-21	Calificación de Instalación	Calificación de instalación de estufa de Secado al Vacío	Grupo Alianza Estratégica	OC-1777	L. Rodríguez
2015-09-21	Calificación Operacional	Calificación de Operación con el fin de evaluar el funcionamiento del Equipo	Grupo Alianza Estratégica	OC-1837	L. Rodríguez
2016-06-22	Mantenimiento Preventivo	Se realiza inspección inicial del funcionamiento del equipo se realiza verificación del voltaje de entrada en novedad se realiza limpieza interna y externa del equipo queda en condiciones normales de funcionamiento	Grupo Alianza Estratégica	OG.-8748	S. Bernal

	RELACION DE MANTENIMIENTO		FOR-AGC-049
			Versión 03
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-05-02	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN: 2020-05	


EQUIPO	TOC SIEVERS 900	CODIGO	0029EQF
--------	-----------------	--------	---------

Fecha de ejecución	Tipo de servicio	Acciones realizadas	Proveedor	N° del Servicio	Responsable
2014-12-16	Mantenimiento Preventivo	Reemplazo de consumibles, desmonte y limpieza del equipo	American Farmagroup	RS 250-14	S. Linares
2015-04-06	Calibración	Ensayos de calificación operacional	American Farmagroup		I. Cordero
2016-06-29	Mantenimiento Preventivo	Se reemplazan consumibles se realiza limpieza	American Farmagroup	WT-034-16	S. Bernal
2016-06-29	Calibración	Se realizan pruebas correspondientes para la calibración del equipo	American Farmagroup	WT-034-16	S. Bernal

	RELACION DE MANTENIMIENTO		FOR-AGC-049
			Versión 03
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-05-02	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN: 2020-05	

EQUIPO	PLANCHA DE CALENTAMIENTO	CODIGO	0031EQF
--------	--------------------------	--------	---------


Fecha de ejecución	Tipo de servicio	Acciones realizadas	Proveedor	N° del Servicio	Responsable
2014-12-09	Mantenimiento Preventivo	Desmonte del equipo, reviso de funcionamiento perilla de velocidad , revisión sistema eléctrico , prueba final de mantenimiento	Singetec Metrologia	7103	S. Linares
2015-12-11	Mantenimiento Preventivo	Se realizó revisión del equipo: Limpieza interna y externa, verificación del sistema de agitación magnético y temperatura. Equipo operando sin problemas	American Farmagroup	0010	I. Cordero
2016-08-23	Mantenimiento Preventivo	La resistencia del motor del sistema de digitación las perillas de control funcionan normal , se realiza limpieza y ajuste de los dispositivos quedando el equipo funcional pero es necesario reemplazar los dispositivos averiados	American Farmagroup	WT-034-16	S. Bernal

	RELACION DE MANTENIMIENTO		FOR-AGC-049
			Versión 03
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-05-02	FECHA REVISIÓN: 2020-05	PRÓXIMA

EQUIPO	COLORIMETRO MC 500	CODIGO	0040EQF
--------	--------------------	--------	---------


Fecha de ejecución	Tipo de servicio	Acciones realizadas	Proveedor	N° del Servicio	Responsable
2015-04-17	Mantenimiento Preventivo	Revisión y limpieza del sistema óptico, revisión del sistema electrónico, limpieza externa y del porta celda	Quimitronica	16503	I. Cordero
2015-04-17	Calificación Operacional	Pruebas de exactitud fotométrica y repetibilidad para cada una de las longitudes de Onda (430 nm, 580 nm, 610 nm, 660 nm)	Quimitronica	15-SPC-460	I. Cordero
2016-05-31	Mantenimiento Preventivo	Se realiza mantenimiento general a modulo colorimetro multiparametro orbeco, limpieza general reemplazo de baterías 4*AA interface IRIN se realiza reemplazo de baterías 4*AA y limpieza general- se recomienda revisión de baterías en periodos de tiempo adecuado para evitar daños en tarjetas	Quimitronica	18171	S. Bernal

2016-05-31	Calificación operacional	Se realiza calificación operacional de modo colorimétrico multiparametro según procedimiento estándar de operación EQUIPO CONFORME, se realiza reinstalación de software de adquisición de datos se recomienda revisión % cambio de baterías en periodo adecuado de tiempo para evitar daños en tarjetas	Quimitronica	16-SPC-510	S. Bernal
------------	--------------------------	--	--------------	------------	-----------

	RELACION DE MANTENIMIENTO		FOR-AGC-049
			Versión 03
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-05-02	FECHA REVISIÓN: 2020-05	PRÓXIMA

EQUIPO	BALANZA SEMIANALITICA	CODIGO	0157EQF
--------	-----------------------	--------	---------

Fecha de ejecución	Tipo de servicio	Acciones realizadas	Proveedor	N° del Servicio	Responsable
2015-10-26	Mantenimiento Preventivo	Se ajusta la balanza y se recomienda no limpiar con alcohol la balanza	Kassel Group	10854	L. Rodríguez
2015-10-26	Calibración Magnitud Masa	Calibración de Magnitud de Masas	Unión Metrológica	1407	L. Rodríguez
2016-11-01	Mantenimiento Preventivo	Se realizó limpieza general, se verificó peso con pesas certificadas, se entregó el equipo funcionando correctamente	AVANZA	0712	S. Bernal
2016-11-09	Calibración Magnitud Masa	Se encuentra calibrada, ver informe	ALPHA METROLOGIA SAS	ALB-1358-16	S. Bernal

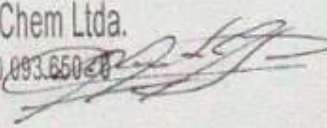
	RELACION DE MANTENIMIENTO		FOR-AGC-049
			Versión 03
			Página 1 de 2
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-05-02	FECHA REVISIÓN: 2020-05	PRÓXIMA
EQUIPO	ESTUFA DE SECADO AL VACIO	CODIGO	0176EQF

Fecha de ejecución	Tipo de servicio	Acciones realizadas	Proveedor	N° del Servicio	Responsable
2015-09-21	Calificación de Instalación	Calificación de Instalación de Estufa de Secado al vacio	Grupo Alianza Estratégica	OC-1777	L. Rodríguez
2015-09-21	Calificación Operacional	Calificación de Operación con el fin de evaluar el funcionamiento del equipo	Grupo Alianza Estratégica	OC-1837	L. Rodríguez
2016-06-22	Mantenimiento Preventivo	Se realiza inspección inicial del funcionamiento del equipo, se realiza verificación de	Grupo Alianza Estratégica	OS-8748	S. Bernal

		voltaje de entrada sin novedades, se realiza limpieza interna y externa, el equipo queda en condiciones normales de funcionamiento			
--	--	---	--	--	--

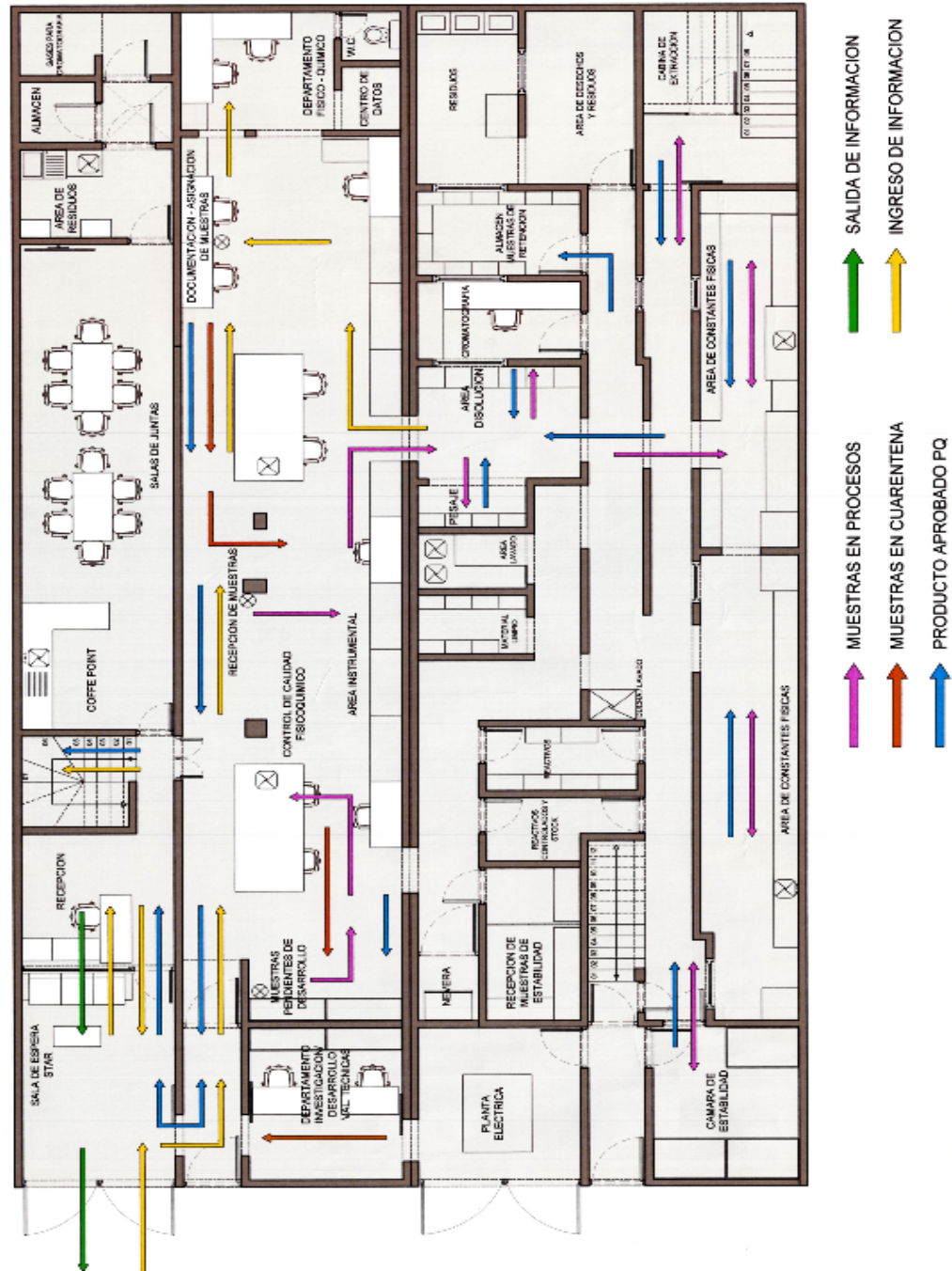
ANEXO E

CALIBRACION Y VERIFICACION DE POTENCIOMETRO

<div> <div> REPORTE DE CALIBRACION Y VERIFICACION </div> <div> ElectroChemLtda Calle 37 35 A 48 Sur Ap 201. Tel:7204560 4098014 Bogotá. </div> </div>				
FECHA	D	M	A	
	18	11	2016	
<div> <div> Equipo de Laboratorio Informe N° 761 p.H. </div> </div>				
CLIENTE : <div>TECMOL FARMACEUTICA</div>				
EQUIPO : <div> <div>Medidor de p.H. / Conductividad</div> <div>SERIE: B27567</div> </div>				
<div> <div>Tipo : Mesa</div> <div>Marca: ORION</div> <div>Modelo: 4 STAR</div> <div>Ubicación: Laboratorio</div> </div>				
<div> <div>Accesorios: Electrodo: SI</div> <div>Adaptador de Corriente: SI</div> <div>Agitador: No</div> <div>Cable: No</div> </div>				
<div> <div>Sonda ATC : No</div> <div>Otros: No</div> <div>Voltaje de Alimentación: 109,5 Voltios C.A.</div> </div>				
<div> <div>Estado General del Equipo: Bueno</div> <div>Consola: Bueno</div> <div>Conectores: Buenos</div> <div>Display: Bien</div> <div>Teclado: Bien</div> </div>				
<div> <div>Función de Agitación: N/A</div> <div>Tarjetas: N/A</div> <div>Sellos de Seguridad: No</div> <div>Puerto Serial: SI</div> </div>				
<div> <div>Versión de Software: 2,71</div> <div>Función Temp: Bien</div> <div>Función p.H: Bien</div> <div>Función Potencial : Bien</div> </div>				
Comentarios: La Sonda ATC se encuentra incorporada la Celda de Conductividad.				
CALIBRACION				
Material de Referencia	Marca:	Codigo	Lote	
Buffer p.H. 4,00	Merck	1094750500	HC43711975	
Buffer p.H. 7,00	Merck	1094770500	HC55196477	
Buffer p.H. 10,00	Merck	1094000500	HC54568460	
Temperatura °C : 22,7	Pendiente % : 97	Potencial de Asimetría m.V. : - 1,1	Rango de Aceptación	
Electrodo: Combinado		98 a 102 % + /- 18 m.V.		
VERIFICACION				
Medida	Valor p.H. 1	Valor p.H. 2	Valor p.H. 3	
1	4,01	6,99	10,01	
2	4,00	6,99	10,02	
3	4,01	6,99	10,03	
4	4,00	6,99	10,03	
5	4,01	6,99	10,03	
PROMEDIO	4,01	6,99	10,02	
Valor Nominal	4,01	6,99	9,98	
Variación unidades de pH	0,01 Unidad de pH	0,01 Unidad de pH	0,02 Unidad de pH	
Especificación:	0,02 Unidad de pH	0,02 Unidad de pH	0,06 Unidad de pH	
Resultado	Pasa	Pasa	Pasa	
Precisión	100%	100%	100%	
%CV	0,14%	0,00%	0,09%	
<div> <div>EQUIPO : CONFORME</div> <div>SI</div> <div>NO CONFORME</div> </div>				
OBSERVACIONES Y COMENTARIOS: El equipo medidor de pH cumple con las especificaciones y es apto para su uso en el laboratorio en las determinaciones de p.H. Próximo Servicio : Noviembre de 2017. REALIZADO POR: <div> <div> Electro Chem Ltda. NIT. 900.093.650-20 </div> <div>  </div> </div>				
<div> <div> César Octavio Quexada Olier Nombre </div> <div> Firma </div> </div>				

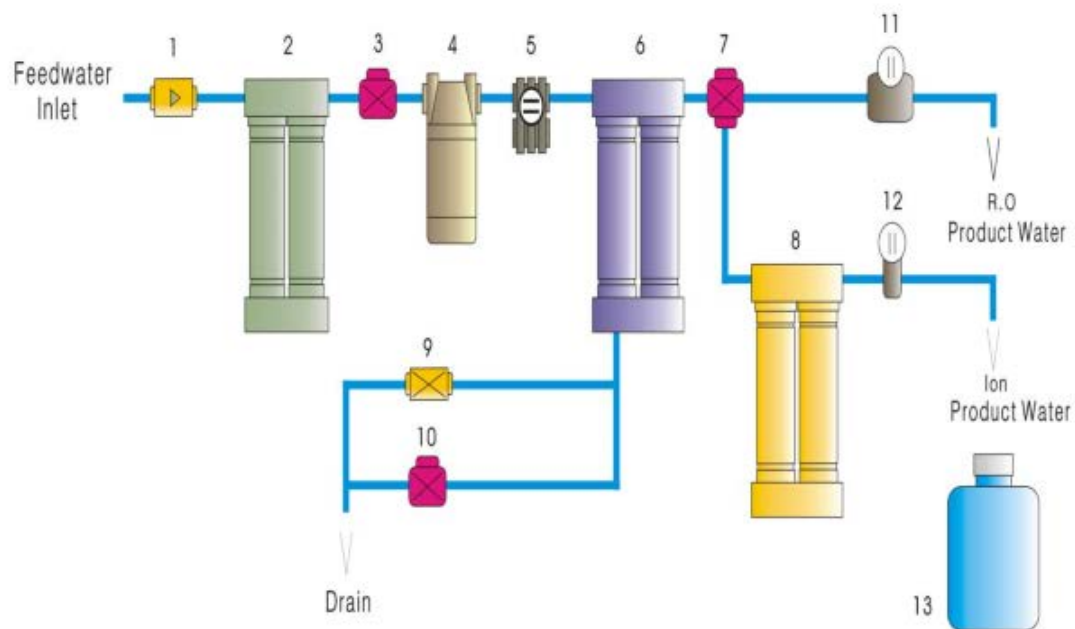
ANEXO F

DISTRIBUCION DE LA PLANTA DE FISICOQUIMICA



ANEXO G

ESQUEMA DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA DEL EQUIPO BASIC 360

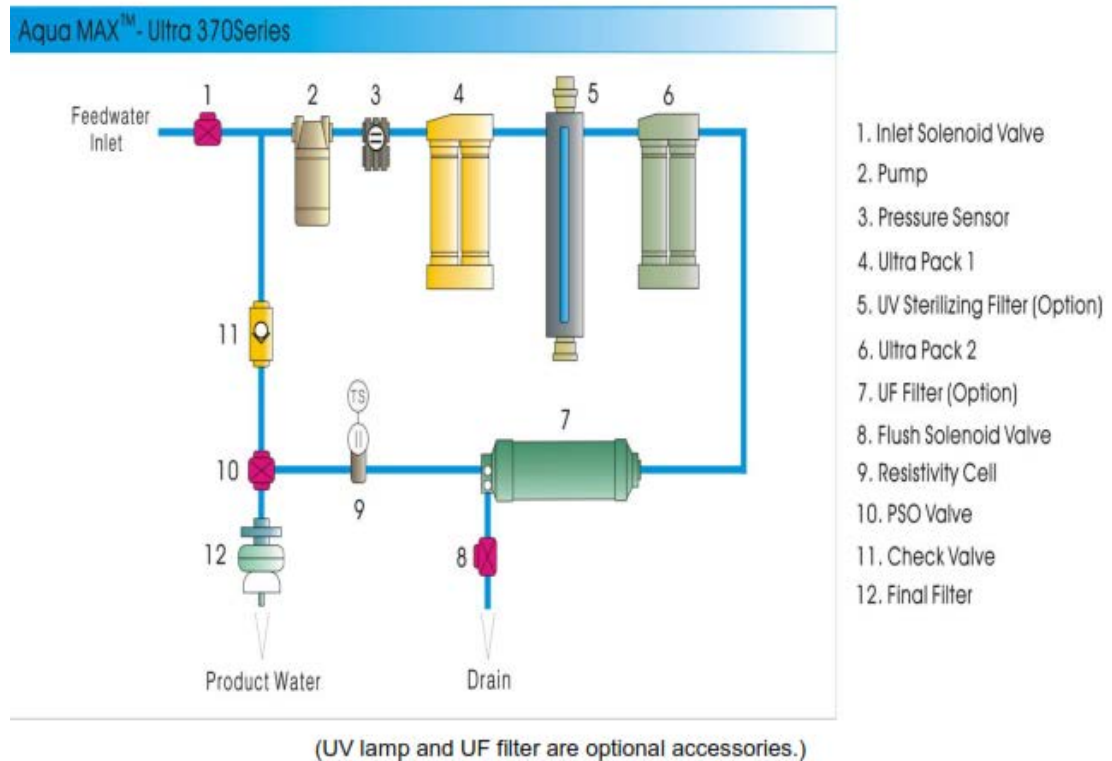


- | | | |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 1. Regulator | 6. R.O Membrane Pack | 11. Conductivity Cell |
| 2. R.O Pre Pack | 7. Product Solenoid Valve | 12. Resistivity Cell |
| 3. Inlet Solenoid Valve | 8. R.O Post Pack | 13. Water Reservoir |
| 4. Pump | 9. Pressure Valve | |
| 5. Pressure Sensor | 10. Reject Solenoid Valve | |

Fuente: Manual del Equipo Basic 360

ANEXO H


ESQUEMA DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA DEL EQUIPO ULTRA 370



Fuente: Manual del Equipo Ultra 370

ANEXO I

PLAN OPERATIVO ESTANDAR

	PLAN OPERATIVO ESTANDAR DEL SISTEMA DE PURIFICACION DE AGUA		INS-DFQ-324
			Versión 00
			Anexo 1
	FECHA DE EMISIÓN: 2016-12-01	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN: 2020-09	

OBJETIVO

Conocer el correcto manejo del equipo purificador de agua aquamax Basic360 y AquaMAX Ultra 370

ALCANCE

Este procedimiento debe ser del conocimiento de los siguientes cargos, Asistente técnico fisicoquímico, Jefe Fisicoquímico y Jefatura Calidad y Garantía de calidad.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del asistente técnico fisicoquímico hacer el correcto uso del sistema además de informar a tiempo cualquier anomalía que se presente a la Jefatura de Fisicoquímico y al área de Calidad y Garantía.

1. CONSIDERACIONES BASICAS Y DEFINICIONES:

1.1 DEFINICIONES:

EQUIPOS PURIFICADORES DE AGUA: El equipo AquaMax Basic360, es el equipo encargado de generar agua purificada tipo II mediante osmosis inversa y filtros internos de membrana y carbón activado para retener partículas inorgánicas, orgánicas y bacterias del agua potable previamente filtrada.

El agua que alimenta este equipo debe ser filtrada antes por el sistema de pre filtrado, que se compone de tres filtros que remueven las partículas de mayor tamaño y un filtro de carbón activado que ayuda en la disminución de la cantidad de cloro presente en el agua potable.

El agua entregada por este equipo se debe usar para lavado de material de laboratorio, preparación de reactivos menores y es el agua que alimenta al equipo aqua max Ultra370 para obtener agua ultra pura de tipo I.

1.EQUIPOS Y MATERIALES

2.1.1 EQUIPOS

2.1.1 Equipo purificador de agua AquaMax Basic 360 series.

2.1.2 Medidor de pH y conductividad.

2.2 MATERIALES

2.2.1 Tanque almacenamiento 50 litros.

3. PROCEDIMIENTO

3.1. OPERACIONES INICIALES

3.1.1 Cada mañana el asistente técnico de fisicoquímico debe verificar el pH y la conductividad del agua tipo I y II, como se indica en el instructivo

- Verificar dos veces por semana la sanitización del tanque de almacenamiento de agua purificada tipo II.
- Quincenalmente verificar los manómetros ubicados a la entrada y salida del paquete de pre filtros.
- Informar a la jefatura de fisicoquímico cuando los equipos purificadores de agua presenten en la pantalla "change filters" o valores diferentes a los especificados en los instructivos de conductividad, siguiendo las instrucciones del documento INS-034-F.
- Seleccionar "stand by" a los equipos purificadores de agua, al finalizar la jornada de trabajo, o cuando sea necesario, como se indica en los instructivos INS-034-F Y INS-0.-F

3.1.2. Se enciende el equipo en la parte posterior derecha; una vez encendido se deja unos minutos para que el equipo se equilibre.

3.1.3. Inmediatamente se encenderá la luz del LED "Power", lo que confirma que el equipo está prendido, la luz de Standby se mantiene encendida mientras que en la pantalla frontal del equipo aparezca el estado STANDBY, la luz de "Operate" quedará encendida cuando el equipo este en proceso de recirculación o producción y finalmente la luz de "Fault" en el panel frontal se encenderá cuando la operación no sea posible de realizar o se detecte un fallo en el equipo.

3.1.4. La salida del equipo se encuentra conectado a un tanque de almacenamiento

de 50L de capacidad, para proveer al otro equipo purificador de agua. Es importante mantener un volumen mínimo de agua (5 L) en el tanque para evitar que entre aire en el sistema.

3.1.5. Cuando aparezca en la pantalla a aquaMAXB – 360 Younglin Ins. Presionar el botón Operate/Standby.



3.1.6 En la pantalla aparecerá STANDBY READY...., lo cual sugiere que el equipo está listo para su uso.

3.1.7. En el modo READY....., el sistema realizará una recirculación para prevenir la contaminación de los filtros cada hora durante 5 minutos, en la pantalla aparecerá “STANDBY Recirculation 5 min”, durante este tiempo no se debe tocar, ni presionar ningún botón.

3.1.8. Para recircular el agua presionar el botón Operate/Standby y aparecerá en la pantalla OPERATE PRODUCT: ION, lo que sugiere que el equipo está en proceso de recirculación del agua.

3.1.9. Presionar Operate/Standby para dejar que el equipo deje de recircular el agua y vuelva al estado inicial.

3.1.10. Registrar el control de uso del equipo en el formato FOR-AGC-050 “Control Uso de Equipos”, diligenciando en “producto” el nombre del producto terminado o materia prima para el cual se requiere el agua grado HPLC, y en observaciones diligenciar el valor de resistividad que se observa en el display del equipo.

3.1.11. De la misma manera en la primera toma de muestra de agua grado II producida por el equipo aquaMAX Basic 360, realizar un análisis de pH y conductividad, siguiendo los lineamientos del instructivo INS-DFQ-006 “Manejo del Medidor de pH y Conductividad”, comparar los valores medidos contra la especificación y conceptuar si están dentro de los límites esperados.

3.1.12. Cuando no se encuentre dentro de las especificaciones, realizar los procedimientos de operación de servicio como: estabilización y purga de aire respectivamente.

3.1.13. Volver a tomar una muestra de agua para realizar el análisis de pH y conductividad. Se realizan purgas hasta que el agua este en la calidad requerida. Registrar los valores medidos en el formato FOR-DFQ-022 "Control de Agua HPLC".

3.2. CAMBIOS DE CONFIGURACION

3.2.1. Change Display

3.2.1.1 En caso de querer cambiar la configuración de la pantalla inicial para que muestre la resistividad o la conductividad según se desee, oprimir el botón Service.



3.2.1.2 Aparecerá en la pantalla SERVICE MODE y en la parte inferior el proceso que deseemos realizar, oprimir el botón Service hasta que la pantalla nos muestre CHANGE DISPLAY.

3.2.1.3 Oprimir el botón Select y aparece en la pantalla CHANGE DISPLAY y en la parte inferior Disp: Resisti o Disp: Conduct. Seleccionamos la opción que deseemos trabajar con el botón Display.

3.2.1.4 Finalmente oprimir el botón Select para seleccionar cualquiera de las dos opciones.

3.2.2. Stabilization.

3.2.2.1. Cuando se desee estabilizar el equipo oprimir el botón Service.

3.2.2.2. Aparecerá en la pantalla SERVICE MODE y en la parte inferior el proceso que deseemos realizar, oprimir el botón Service hasta que la pantalla nos muestre STABILIZATION.

3.2.2.3. Oprimir el botón Select y automáticamente aparecerá en la pantalla STABILIZATION y en la parte inferior STOP IS OP y comenzará a salir agua del filtro final.

3.2.2.4. Cuando termine el proceso de estabilización dejará de salir agua y mostrará en la pantalla COMPLETED y volverá al menú inicial de SERVICE MODE.

3.2.3. Pressure Down.

3.2.3.1. Es utilizado para reducir la presión de entrada cuando algunas partes de los filtros necesitan ser reemplazadas.

3.2.3.2. En caso de que se quiera estabilizar el equipo, oprimir el botón Service.

3.2.3.3. Aparecerá en la pantalla SERVICE MODE y en la parte inferior el proceso que deseemos realizar, oprimir el botón Service hasta que la pantalla nos muestre PRESSURE DOWN.

3.2.3.4. Presionar el botón SELECT y automáticamente aparecerá en la pantalla PRESS DOWN y en la parte inferior WAIT... OK.

3.2.3.5. Cuando termine el proceso volverá al menú inicial de SERVICE MODE.

3.2.4. Tanque de almacenamiento lleno.

3.2.4.1. Cuando se encuentre lleno el reservorio de agua, el equipo pasa al modo STANDBY.

3.2.4.2. En este momento, ninguna tecla producirá efecto hasta que el nivel del tanque baje.

3.2.4.3. La recirculación automática seguirá funcionando normalmente.

3.2.4.4. Aparecerá la pantalla, TANK: WATER TANK FULL.

3.2.5. Measure.

3.2.5.1. Durante operación normal, si se presiona la tecla MEASURE continuamente, los menús para calidad del agua, temperatura y retención de iones aparecerán.

3.2.5.2. Si se quiere ver dichos valores, presionar la tecla SELECT.

3.2.5.3. Aparecerá en la pantalla la opción que se haya elegido y su resultado.

3.2.5.4. Si pasan 10 segundos, o se oprime la tecla OPERATE / STANDBY, se mostrará la pantalla normal.

3.2.6 Change Filter

3.2.6.1. Esta opción es utilizada cuando se requiera cambiar un filtro.

3.2.6.2. Los filtros de aquaMAX™ - Basic 360 Series tienen una duración de 6 meses a 1 año dependiendo de su uso.

3.2.6.3. En caso de querer reemplazar los filtros consulte al proveedor.

4. BIBLIOGRAFIA

4.1 Tomado del User Manual aquaMAX™ - Basic 360 Series.

4.2 Manejo del medidor de pH y Conductividad. INS-DFQ-006 – Tecmol Farmacéutica.

5. DOCUMENTOS RELACIONADOS Y ANEXOS

Identificación	Nombre del Documento
Anexo 1	Definición de alertas y plan de contingencia del Sistema de Purificación de agua
FOR-AGC-050	Control uso de equipos
FOR-DFQ-022	Control de agua HPLC


Definición de alertas y plan de contingencia del Sistema de Purificación de Agua

A continuación se definen los niveles de alerta de los parámetros de control críticos en cada uno de los puntos de muestreo dentro del sistema de purificación de agua. Estos parámetros serán evaluados con una periodicidad semanal, para realizar seguimiento al comportamiento de los mismos.

PARAMETRO DE CONTROL CRITICO	VALOR DE ALERTA	VALOR LIMITE DE ESPECIFICACION	SITUACION QUE IMPLICA UNA ALERTA
Punto de muestreo 2 (Pre-filtros del sistema):			
Diferencial de presión entre los manómetros	10 psi	15 psi	Saturación de los pre filtros
Puntos de muestreo 3 (Tanque de agua purificada tipo II)			
TOC	≥ 350 ppb	≤ 500 ppb	Desgaste del filtro de membrana de osmosis inversa del equipo AquaMax 360 Basic
Conductividad	$\geq 1.0 \mu S/cm$ a 25°C	$\leq 1.3 \mu S/cm$ a 25°C	Desgaste de la resina de intercambio iónico del equipo AquaMax Basic 360
Aerobios Mesófilos	≥ 7000 UFC/ 100 ml	≤ 10000 UFC/ 100 ml	Formación de biopelículas en el tanque de almacenamiento o los filtros del equipo AquaMax Basic 360
Punto de muestreo 4 (Tanque de agua purificada tipo II):			
TOC	≥ 350 ppb	≤ 500 ppb	Desgaste de los Ultra filtros de barrido orgánico del equipo AquaMax Ultra 370
Conductividad	$\geq 0.056 \mu S/cm$ a 25°C	$\leq 800 \mu S/cm$ a 25°C	Desgaste de la resina de intercambio iónico de los ultra filtros del equipo AquaMax Ultra 370
Aerobios Mesófilos	≥ 7000 UFC/100 ml	≤ 10000 UFC/100 ml	Desgaste en el filtro final de $0.2 \mu m$

Plan de contingencia

CONTINGENCIA	ACCION PREVENTIVA	ACCION CORRECTIVA
Falla en los parámetros de calidad del agua en un momento aislado. Valores de alerta o fuera de especificación	Controlar regularmente las condiciones de operación y realizar las limpiezas y mantenimientos preventivos a tiempo	Realizar un segundo muestreo al día siguiente para descartar picos de operación o fallas en la toma de muestra.
Obtención de valores de alerta en los parámetros de calidad del agua en dos mediciones consecutivas	Controlar regularmente las condiciones de operación y realizar las limpiezas y mantenimientos preventivos a tiempo	Recircular el sistema de purificación del agua (retro lavados) hasta que se normalicen las condiciones o durante un tiempo de 4 horas. Realizar lavados del tanque y purgas de las líneas si es necesario. Después de esto, realizar un tercer muestreo.
Obtención de valores de alerta en los parámetros de calidad del agua en dos mediciones consecutivas	Controlar regularmente las condiciones de operación y realizar las limpiezas y mantenimientos preventivos a tiempo	Recircular el sistema de purificación de la agua (retro lavados) hasta que se normalicen las condiciones o durante un tiempo de 4 horas. Realizar lavados del tanque y purgas de las líneas si es necesario, después de esto realizar un tercer muestreo.
Obtención de valores de alerta en los parámetros de calidad del agua persistentes durante varias mediciones seguidas, atribuibles al desgaste normal de las partes de los equipos.	Realizar monitoreo continuo (semanal) de los puntos críticos del sistema (puntos de muestreo) para evaluar el desgaste de las partes, y realizar limpiezas y mantenimientos a tiempo.	Solicitar la compra de los repuestos necesarios según cada parámetro en alerta y seguir en la operación normal del equipo monitoreando dichos parámetros hasta realizar el cambio de las partes.
Obtención de valores fuera de especificación de los parámetros de calidad del agua después de reportar valores en alerta en mediciones anteriores.	Contar con los repuestos necesarios desde el momento en que se presenten las alertas para no perjudicar la operación del equipo.	Proceder al cambio de las partes afectadas por el desgaste y realizar un muestreo después de su instalación para evidenciar la mejora en la calidad del agua. Si no se cuentan con los repuestos a tiempo, solicitar la compra de agua purificada con un proveedor autorizado por la empresa.

 Fundación Universidad de América	FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA	Código:
	PROCESO: GESTIÓN DE BIBLIOTECA	Versión 0
	Autorización para Publicación en el Repositorio Digital Institucional – Lumieres	Julio - 2016


AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL LUMIERES




Nosotras Sthefany Niño Martínez y Maria Alejandra Romero Vargas en calidad de titulares de la obra validación del sistema de purificación de agua de la empresa Tecmol Farmaceutica S.A.S elaborada en el año 2016 , autorizamos al **Sistema de Bibliotecas de la Fundación Universidad América** para que incluya una copia, indexe y divulgue en el Repositorio Digital Institucional – Lumieres, la obra mencionada con el fin de facilitar los procesos de visibilidad e impacto de la misma, conforme a los derechos patrimoniales que nos corresponden y que incluyen: la reproducción, comunicación pública, distribución al público, transformación, en conformidad con la normatividad vigente sobre derechos de autor y derechos conexos (Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, entre otras).

Al respecto como Autores manifestamos conocer que:

- La autorización es de carácter no exclusiva y limitada, esto implica que la licencia tiene una vigencia, que no es perpetua y que el autor puede publicar o difundir su obra en cualquier otro medio, así como llevar a cabo cualquier tipo de acción sobre el documento.
- La autorización tendrá una vigencia de cinco años a partir del momento de la inclusión de la obra en el repositorio, prorrogable indefinidamente por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales del autor y podrá darse por terminada una vez el autor lo manifieste por escrito a la institución, con la salvedad de que la obra es difundida globalmente y cosechada por diferentes buscadores y/o repositorios en Internet, lo que no garantiza que la obra pueda ser retirada de manera inmediata de otros sistemas de información en los que se haya indexado, diferentes al Repositorio Digital Institucional – Lumieres de la Fundación Universidad América.
- La autorización de publicación comprende el formato original de la obra y todos los demás que se requiera, para su publicación en el repositorio. Igualmente, la autorización permite a la institución el cambio de soporte de la obra con fines de preservación (impreso, electrónico, digital, Internet, intranet, o cualquier otro formato conocido o por conocer).
- La autorización es gratuita y se renuncia a recibir cualquier remuneración por los usos de la obra, de acuerdo con la licencia establecida en esta autorización.
- Al firmar esta autorización, se manifiesta que la obra es original y no existe en ella ninguna violación a los derechos de autor de terceros. En caso de que el trabajo haya sido financiado por terceros, el o los autores asumen la responsabilidad del cumplimiento de los acuerdos establecidos sobre los derechos patrimoniales de la obra.
- Frente a cualquier reclamación por terceros, el o los autores serán los responsables. En ningún caso la responsabilidad será asumida por la Fundación Universidad de América.
- Con la autorización, la Universidad puede difundir la obra en índices, buscadores y otros sistemas de información que favorezcan su visibilidad.

Conforme a las condiciones anteriormente expuestas, como autores establecemos las siguientes condiciones de uso de nuestra obra de acuerdo con la **licencia Creative Commons** que se señala a continuación:

 Fundación Universidad de América	FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA	Código:
	PROCESO: GESTIÓN DE BIBLIOTECA	Versión 0
	Autorización para Publicación en el Repositorio Digital Institucional – Lumieres	Julio - 2016

	Atribución- no comercial- sin derivar: permite distribuir, sin fines comerciales, sin obras derivadas, con reconocimiento del autor.	<input checked="" type="checkbox"/>
	Atribución – no comercial: permite distribuir, crear obras derivadas, sin fines comerciales con reconocimiento del autor.	<input type="checkbox"/>
	Atribución – no comercial – compartir igual: permite distribuir, modificar, crear obras derivadas, sin fines económicos, siempre y cuando las obras derivadas estén licenciadas de la misma forma.	<input type="checkbox"/>

Licencias completas: http://co.creativecommons.org/?page_id=13

Siempre y cuando se haga alusión de alguna parte o nota del trabajo, se debe tener en cuenta la correspondiente citación bibliográfica para darle crédito al trabajo y a sus autores.

De igual forma como autores autorizamos la consulta de los medios físicos del presente trabajo de grado así:

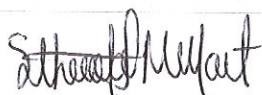
AUTORIZAMOS	SI	NO
La consulta física (sólo en las instalaciones de la Biblioteca) del CD-ROM y/o Impreso	X	
La reproducción por cualquier formato conocido o por conocer para efectos de preservación		X

Información Confidencial: este Trabajo de Grado contiene información privilegiada, estratégica o secreta o se ha pedido su confidencialidad por parte del tercero, sobre quien se desarrolló la investigación. En caso afirmativo expresamente indicaremos, en carta adjunta, tal situación con el fin de que se respete la restricción de acceso.	SI	NO
		X

Para constancia se firma el presente documento en Bogotá a los 22 días del mes de Agosto del año 2017.

LOS AUTORES:

Autor 1

Nombres	Apellidos
Sthefany	Niño Martínez
Documento de identificación No	Firma
1013642837	

Autor 2

Nombres	Apellidos
María Alejandra	Romero Vargas
Documento de identificación No	Firma
1070921153	